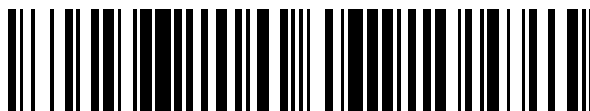


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 859 648**

51 Int. Cl.:

A61K 47/68 (2007.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2015** **PCT/JP2015/002020**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2015** **WO15155998**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2015** **E 15719011 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2021** **EP 3129063**

54 Título: **Conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3**

30 Prioridad:

10.04.2014 JP 2014081454

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

04.10.2021

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (50.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP y
DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH (50.0%)

72 Inventor/es:

HETTMANN, THORE;
ABRAHAM, REIMAR;
BLUM, SABINE y
UENO, SUGURU

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 859 648 T3

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

DESCRIPCIÓN

Conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3

Campo técnico

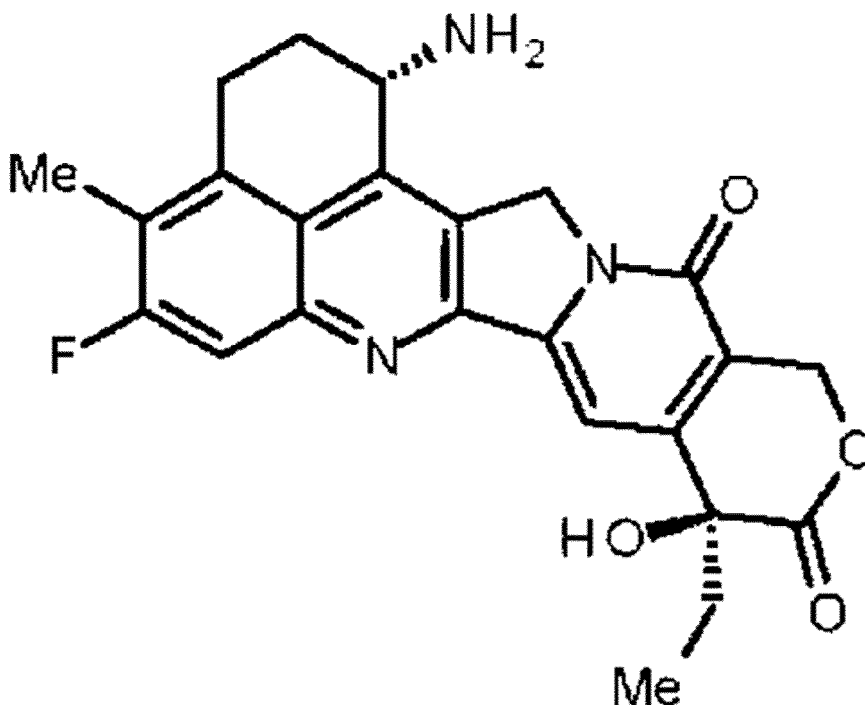
La presente invención se refiere a un conjugado anticuerpo-fármaco que tiene un anticuerpo anti-HER3 y un fármaco antitumoral conjugados entre sí a través de un resto de estructura enlazadora, siendo útil el conjugado como un fármaco antitumoral.

Antecedentes de la técnica

Un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que tiene un fármaco con citotoxicidad conjugado con un anticuerpo que se une a un antígeno expresado en una superficie de las células cancerosas y capaz de realizar internalización celular (el anticuerpo que se une al antígeno también es capaz de realizar internalización celular), puede administrar el fármaco de forma selectiva a las células cancerosas y, por lo tanto, se espera que provoque la acumulación del fármaco en las células cancerosas y destruya las células cancerosas (véanse las Referencias No de Patente 1 a 3). Como un ADC, Mylotarg (marca registrada; Gemtuzumab ozogamicina) en el cual la calicheamicina se conjuga a un anticuerpo anti-CD33 está aprobado como agente terapéutico para la leucemia mieloide aguda. Además, Adcetris (marca registrada; Brentuximab vedotina), en el cual la auristatina E se conjuga con un anticuerpo anti-CD30, se ha aprobado recientemente como un agente terapéutico para el linfoma de Hodgkin y el linfoma anaplásico de células grandes (véase la Referencia No de Patente 4). Los fármacos contenidos en los ADC que han sido aprobados hasta ahora se dirigen al ADN o a tubulina.

Se conocen compuestos antitumorales, de bajo peso molecular, derivados de camptotecina, que inhiben la topoisomerasa I para exhibir un efecto antitumoral. Entre ellos, un compuesto antitumoral representado por la fórmula a continuación (exatecán, nombre químico: (1S,9S)-1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona) es un derivado soluble en agua de camptotecina (Referencia de Patentes 1 y 2).

[Comp. químico 1]



A diferencia del irinotecán que actualmente usado en entornos clínicos, este compuesto no requiere activación por una enzima para ejercer su efecto antitumoral. Además, en comparación con SN-38 como principal principio farmacéuticamente activo de irinotecán y topotecán también usado en entornos clínicos, tiene una actividad inhibitoria más alta sobre la topoisomerasa I y una actividad citocida más alta *in vitro* contra diversas células cancerosas. En particular, exhibe el efecto contra las células cancerosas que tienen resistencia a SN-38 o similares debido a la expresión de la P-glucoproteína. Además, en un modelo de ratón con un tumor humano trasplantado subcutáneamente, exhibió un potente efecto antitumoral y, por lo tanto, se ha sometido a los estudios clínicos, pero aún no se ha puesto en el mercado (véanse las Referencias no de patentes 5 a 10). No está claro si exatecán

funciona eficazmente como un ADC.

DE-310 es un complejo en el cual exatecán se conjuga con un polímero de polialcohol carboximetildextrano biodegradable a través de un péptido espaciador GGFG (Referencias de patentes 3). Al convertir exatecán en una forma de profármaco polimérico, puede mantenerse una alta propiedad de retención de sangre y también se aumenta pasivamente una alta propiedad de penetración en un área tumoral utilizando la permeabilidad aumentada de los vasos tumorales recién formados y la propiedad de retención en los tejidos tumorales. Con DE-310, el espaciador peptídico se escinde por una enzima para liberar continuamente exatecán como principio activo principal y exatecán con glicina unida a un grupo amino, y como resultado, se mejoran las farmacocinéticas. De acuerdo con diversos modelos de evaluación de tumores en estudios no clínicos, se descubrió que se obtuvo una eficacia más alta por DE-310 que exatecán administrado solo incluso aunque la cantidad total de exatecán contenida en el mismo es menor que en el caso de la administración de exatecán solo. Se llevó a cabo un estudio clínico para DE-310 y se confirmaron los casos eficaces. También hay un informe que sugiere que el principal principio activo se acumula en un tumor que en los tejidos normales. Sin embargo, también hay un informe que indica que la acumulación de DE-310 y el principal principio activo en un tumor no es muy diferente de la acumulación en los tejidos normales y, por lo tanto, no se observa un direccionamiento pasivo en los seres humanos (véanse, las Referencias no de patentes 11 a 14). Como resultado, DE-310 tampoco se comercializó, y no está claro si exatecán funciona o no eficazmente como un fármaco orientado a tal direccionamiento.

Como compuesto relacionado con DE-310, también se conoce un complejo en el cual un resto de estructura representada por $\text{-NH- (CH}_2\text{)}_4\text{-C (=O) -}$ se inserta entre el espaciador -GGFG - y exatecán para formar $\text{-GGFG-NH- (CH}_2\text{)}_4\text{-C (=O)-}$ usado como una estructura espaciadora (Referencia de Patente 4). Sin embargo, el efecto antitumoral del complejo no se conoce en absoluto.

El receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano (también conocido como HER3 y ErbB3) es un receptor de proteína tirosina quinasa y pertenece a la subfamilia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de receptores de proteínas tirosina quinasa, que también incluye HER1 (también conocido como EGFR), HER2 y HER4 (véanse las Referencias No de Patente 15 a 17). Al igual que con el receptor del factor de crecimiento epidérmico prototípico, el receptor transmembrana HER3 consiste en un dominio de unión a ligando extracelular (ECD), un dominio de dimerización dentro del ECD, un dominio transmembrana y un dominio de fosforilación carboxilo-terminal. HER1, HER2 y HER4 llevan un dominio de proteína tirosina quinasa (TKD) intracelular además de estos dominios, mientras que HER3 carece de este dominio y, por tanto, no puede autofosforilarse.

El ligando Heregulina (HRG) se une al dominio extracelular de HER3 y activa la ruta de señalización mediada por receptor al promover la dimerización con otros miembros de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) y la transfosforilación de su dominio intracelular. La formación de dímeros de HER3 con otros miembros de la familia HER expande el potencial de señalización de HER3 y sirve como medio no solo para la diversificación de la señal sino también para la amplificación de la señal. Por ejemplo, el heterodímero HER2/HER3 induce una de las señales mitogénicas más importantes entre los miembros de la familia HER. HER3 se sobreexpresa en varios tipos de cánceres tales como cánceres de mama, gastrointestinal y pancreático. De forma interesante, Se ha demostrado una correlación entre la expresión de HER2/HER3 y la progresión de una fase no invasiva a una fase invasiva (véanse las Referencias No de Patentes 18 a 20). Por consiguiente, son deseables agentes que interfieran con la señalización mediada por HER3. Se han informado anticuerpos anti-HER3 e inmunoconjugados de los mismos en, por ejemplo, las Referencias de Patentes 5 a 11, respectivamente.

Lista de citas

Referencias de Patentes

- [RPT 1] Patente japonesa abierta al público N.º 5-59061
- [RPT 2] Patente japonesa abierta al público N.º 8-337584
- [RPT 3] Publicación internacional N.º WO 1997/46260
- [RPT 4] Publicación internacional N.º WO 2000/25825
- [RPT 5] Patente de EE.UU. N.º 5968511
- [RPT 6] Patente de EE.UU. N.º 5480968
- [RPT 7] Publicación internacional N.º WO 2003/013602
- [RPT 8] Publicación internacional N.º WO 2007/077028
- [RPT 9] Publicación internacional N.º WO 2008/100624
- [RPT 10] Publicación internacional N.º WO 2012/019024
- [RPT 11] Publicación internacional N.º WO 2012/064733

Referencias No de Patentes

- [RNP 1] Ducry, L., y *col.*, Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.
- [RNP 2] Alley, S. C., y *col.*, Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.
- [RNP 3] Damle N.K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.
- [RNP 4] Senter P. D., y *col.*, Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.

- [RNP 5] Kumazawa, E., Tohgo, A., Exp. Opin. Invest. Drugs (1998) 7, 625-632.
 [RNP 6] Mitsui, I., y col., Jpn J. Cancer Res. (1995) 86, 776-786.
 [RNP 7] Takiguchi, S., y col., Jpn J. Cancer Res. (1997) 88, 760-769.
 [RNP 8] Joto, N. y col., Int J Cancer (1997) 72, 680-686.
 5 [RNP 9] Kumazawa, E. y col., Cancer Chemother. Pharmacol. (1998) 42, 210-220.
 [RNP 10] De Jager, R., y col., Ann N Y Acad Sci (2000) 922, 260-273.
 [RNP 11] Inoue, K. y col. Polymer Drugs in the Clinical Stage, Editado por Maeda y col., (2003) 145-153.
 [RNP 12] Kumazawa, E. y col., Cancer Sci (2004) 95, 168-175.
 [RNP 13] Soepenberg, O. y col., Clinical Cancer Research, (2005) 11, 703-711.
 10 [RNP 14] Wente M. N. y col., Investigational New Drugs (2005) 23, 339-347.
 [RNP 15] Plowman, y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1990) 87, 4905-4909.
 [RNP 16] Kraus y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1989) 86, 9193-9197.
 [RNP 17] Kraus y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1993) 90, 2900-2094.
 [RNP 18] Alimandi y col., Oncogene (1995) 10, 1813-1821.
 15 [RNP 19] DeFazio y col., Int. J. Cancer (2000) 87, 487-498.
 [RNP 20] Nadiu y col., Br. J. Cancer (1998) 78, 1385-1390.

Sumario de la invención

Problema técnico

20 Con respecto al tratamiento del tumor usando un anticuerpo, puede observarse un efecto antitumoral insuficiente incluso cuando el anticuerpo reconoce un antígeno y se une a las células tumorales y, por lo tanto, a veces se necesita un anticuerpo antitumoral más eficaz. Además, muchos compuestos antitumorales de bajo peso molecular tienen un problema de seguridad como efecto secundario y toxicidad, incluso los compuestos tienen un excelente efecto antitumoral. Como tal, permanece como un objeto para lograr un efecto terapéutico superior mejorando aún más la seguridad. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un fármaco antitumoral que tenga
 25 un excelente efecto terapéutico, que sea excelente en términos de efecto antitumoral y seguridad.

Solución al problema

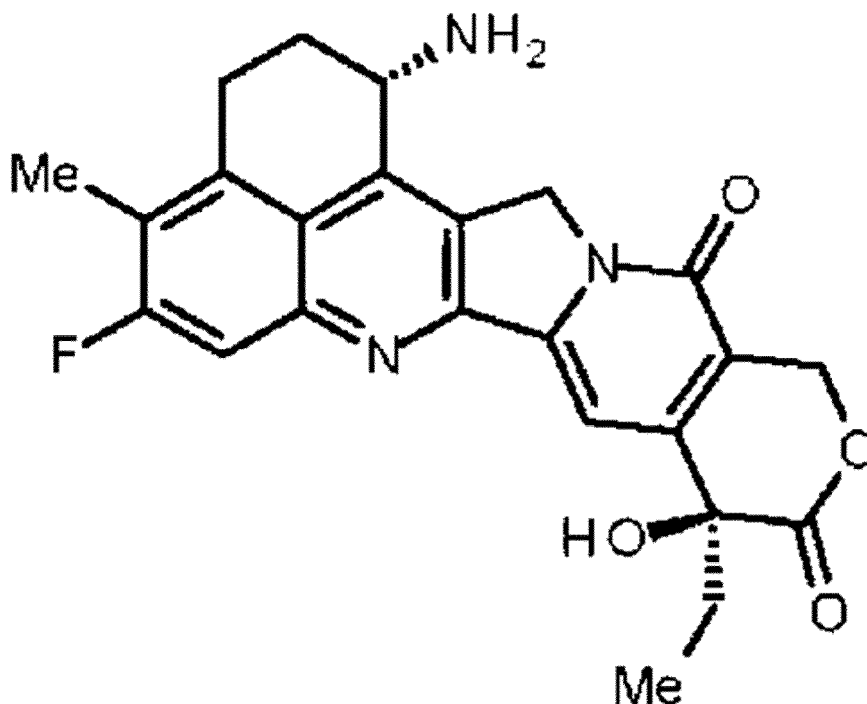
Los inventores pensaron que, dado que el anticuerpo anti-HER3 es un anticuerpo capaz de dirigirse a las células tumorales, esto es, es un anticuerpo que tiene una propiedad de reconocer células tumorales, una propiedad de unirse a células tumorales, una propiedad de internalizarse en células tumorales, una actividad citocida contra
 30 células tumorales o similares, cuando el exatecán como compuesto antitumoral se convierte en un conjugado anticuerpo-fármaco mediante conjugación con el anticuerpo a través de un resto de estructura enlazadora, el compuesto antitumoral puede administrarse con más seguridad a las células tumorales para exhibir específicamente el efecto antitumoral del compuesto en las células tumorales y, por lo tanto, el efecto antitumoral puede exhibirse con seguridad y también se espera un efecto citocida mejorado del anticuerpo anti-HER3 y la dosis del compuesto
 35 antitumoral puede reducirse en comparación con el caso de administrar el compuesto solo y, por lo tanto, puede aliviarse la influencia del compuesto antitumoral en las células normales de modo que pueda lograrse una mayor seguridad.

A este respecto, los inventores crearon un enlazador con una estructura específica y lograron obtener un conjugado anticuerpo-fármaco en el cual el anticuerpo anti-HER3 y el exatecán se conjugan entre sí a través del enlazador y
 40 confirmaron un excelente efecto antitumoral exhibido por el conjugado para completar de este modo la presente invención.

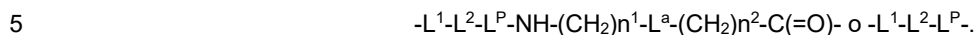
Específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes.

[1] Un conjugado de anticuerpo y fármaco en el que un compuesto antitumoral representado por la siguiente fórmula

45 [Compuesto quím. 2]



se conjuga con un anticuerpo anti-HER3 mediante un enlace tioéter que se forma en un resto de enlace disulfuro presente en una parte de bisagra del anticuerpo anti-HER3 mediante un conector que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



En este caso, el anticuerpo anti-HER3 está conectado al terminal de L^1 , el compuesto antitumoral está conectado al grupo carbonilo del resto $-(CH_2)n^2-C(=O)-$ o al C terminal de L^P , con el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 como posición de conexión.

En la fórmula, n^1 representa un entero de 0 a 6,

10 n^2 representa un entero de 0 a 5,

L^1 representa $-(\text{Succinimid-3-il-N})-(CH_2)n^3-C(=O)-$,

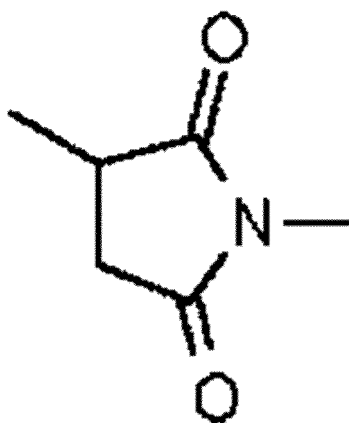
en el que n^3 representa un número entero de 2 a 8,

L^2 representa $-NH-(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-$ o un enlace sencillo,

en el que n^4 representa un número entero de 1 a 6,

15 L^P representa un residuo tetrapéptido $-GGFG-$ o un residuo pentapéptido $-DGGFG-$, L^a representa $-O-$ o un enlace sencillo, $-(\text{Succinimid-3-il-N})-$ tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:

[Compuesto quím. 3]



que está conectado al anticuerpo anti-HER3 en la posición 3 del mismo y está conectado en el átomo de nitrógeno en la posición 1 a un grupo metileno en la estructura de engarce que contiene esta estructura.

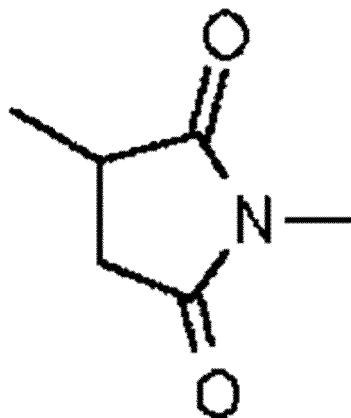
La presente invención se refiere además a cada uno de los siguientes.

[1] El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con [1], en el que el resto de estructura del engarce de fármaco en el cual un fármaco se une a $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)_n-L^a-(CH_2)_n-C(=O)-$ o $-L^1-L^2-L^P-$ es una estructura de engarce de fármaco seleccionada entre el siguiente grupo:

- 5 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-
 (NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-
 (NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-
 NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-
 NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

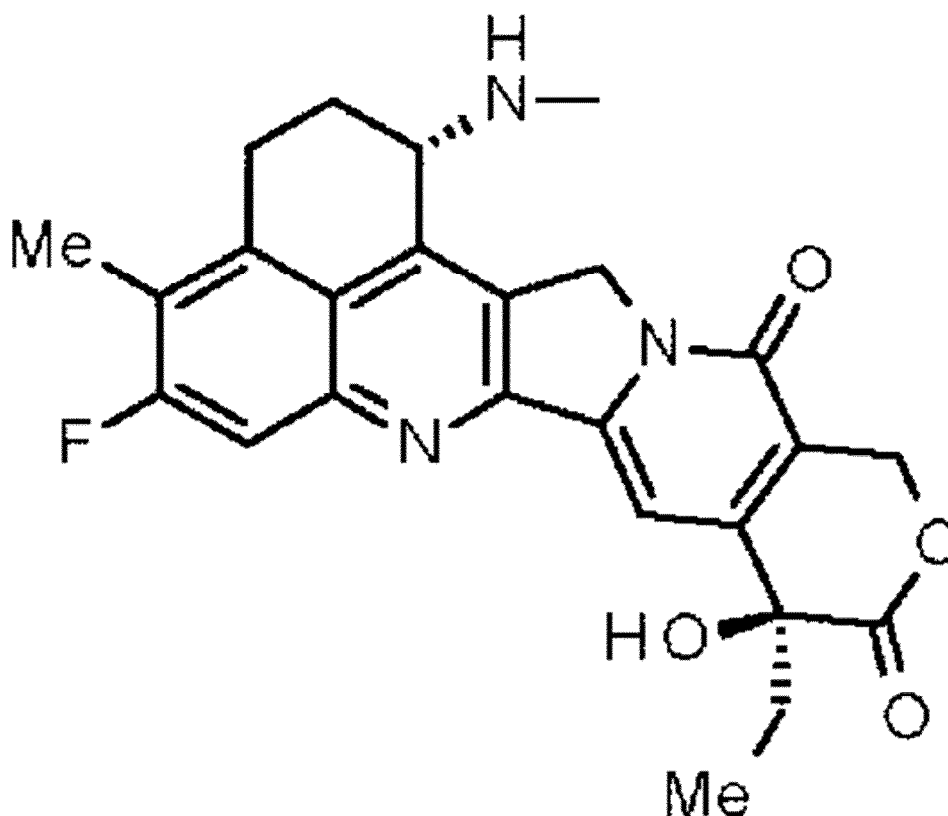
En lo anterior, -(Succinimid-3-il-N)- tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:

[Compuesto quím. 4]



- 30 que está conectado al anticuerpo anti-HER3 en la posición 3 y está conectado a un grupo metileno en la estructura de engarce que lo contiene en el átomo de nitrógeno en la posición 1, -(NH-DX) representa un grupo representado por la siguiente fórmula, en la que el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es la posición de conexión,

[Compuesto quím. 5]



-GGFG-representa un residuo tetrapéptido de -Gly-Gly-Phe-Gly- y -DGGFG- representa un residuo pentapéptido de -Asp-Gly-Gly-Phe-Gly-.

[3] El conjugado de anticuerpo y fármaco descrito en [2], en el que el resto de estructura del engarce de fármaco que tiene un fármaco unido a $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)_n-L^a-(CH_2)_n-C(=O)-$ es una estructura de engarce de fármaco seleccionada entre el siguiente grupo:

- (Succinimid-3-il-N)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,
- (Succinimid-3-il-N)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,
- (Succinimid-3-il-N)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,
- (Succinimid-3-il-N)- $CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$,
- (Succinimid-3-il-N)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)$.

En este caso, -(Succinimid-3-il-N)-, -(NH-DX), -GGFG- y -DGGFG- son como se han descrito anteriormente.

[4] El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con [3], en el que la estructura fármaco-engarce es: -(Succinimid-3-il-N)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$.

[5] El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con [3], en el que la estructura fármaco-engarce es: -(Succinimid-3-il-N)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$.

[6] El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con [3], en el que la estructura fármaco-engarce es: -(Succinimid-3-il-N)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)$.

[7] El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con [3], en el que la estructura fármaco-engarce es: -(Succinimid-3-il-N)- $CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX)$.

[8] El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con [3], en el que la estructura fármaco-engarce es: -(Succinimid-3-il-N)- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX)$.

[9] El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [8], en los que el anticuerpo anti-HER3 comprende el CDRH1 a CDRH3 y CDRL1 a CDRL3 de U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 o U1-9 en las cadenas pesadas y ligeras, respectivamente.

[10] El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [8], en los que el anticuerpo anti-HER3 comprende la región variable de la cadena pesada y la cadena variable de la cadena ligera de U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 o U1-9 en las cadenas pesadas y ligeras, respectivamente.

[11] El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [8], en los que el anticuerpo anti-HER3 comprende las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID No: 42 y 44, SEQ ID No: 54 y 56, SEQ ID No: 70 y 72, SEQ ID No: 92 y 94, o, SEQ ID No: 96 y 98, en las cadenas pesadas y ligeras, respectivamente.

[12] El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [8], en los que el anticuerpo anti-HER3 comprende las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID No: 583 y 584 en las cadenas pesadas y ligeras, respectivamente.

[13] El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con [12], en el que el anticuerpo anti-HER3 carece de un residuo de lisina en el extremo carboxilo terminal de la cadena pesada.

[14] El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [13], en los que el número medio de unidades de la estructura de engarce de fármaco seleccionada conjugada por anticuerpo está en un intervalo de 2 a 8.

[15] El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [13], en los que el número medio de unidades de la estructura de enlace de fármaco seleccionada conjugada por anticuerpo está en un intervalo de 3 a 8.

[16] Un medicamento antitumoral y/o un medicamento contra el cáncer que comprende el conjugado anticuerpo y fármaco de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [15], una sal del mismo o un hidrato del mismo.

[17] El medicamento antitumoral y/o el medicamento anticáncer de acuerdo con [16], para su uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer epidermoide, cáncer peritoneal, glioblastoma multiforme adulto, cáncer hepático, carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de colon y recto, cáncer endometrial, cáncer de útero, cáncer de las glándulas salivales, cáncer renal, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma de ano o cáncer de pene.

[18] Una composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [15], una sal del mismo o un hidrato del mismo como un componente activo y un componente de formulación farmacéuticamente aceptable.

[19] La composición farmacéutica de acuerdo con [18], para su uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer epidermoide, cáncer peritoneal, glioblastoma multiforme adulto, cáncer hepático, carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de colon y recto, cáncer endometrial, cáncer de útero, cáncer de las glándulas salivales, cáncer renal, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma de ano o cáncer de pene.

Efectos ventajosos de la invención

Con un conjugado de anticuerpo-fármaco anti-HER3 que tiene un compuesto exatecán antitumoral conjugado a través de un enlazador con una estructura específica, puede lograrse un excelente efecto antitumoral y seguridad.

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1]

La Figura 1 muestra la secuencia de aminoácidos de longitud completa de una cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-59 (SEQ ID NO: 583).

[Fig. 2]

La Figura 2 muestra la secuencia de aminoácidos de longitud completa de una cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-59 (SEQ ID NO: 584).

[Fig. 3] La Figura 3 muestra la intensidad de fluorescencia media de HCC1569 tratado con diluciones en serie de U1-59 o cada conjugado de anticuerpo-fármaco. Los valores de KD y B_{máx} se calcularon usando el software GraphPad Prism.

[Fig. 4]

Las células A549 se cultivaron durante 2 días con U1-59 o conjugados de anticuerpo-fármaco variados. Se evaluó HER3 o HER3 fosforilado mediante transferencia Western. Se detectó pan-Actina como un control de electroforesis.

[Fig. 5]

La Figura 5 muestra un valor promedio de reducción en la expresión de HER3 en la superficie de las células HCC1569 tratadas con U1-59 o cada conjugado anticuerpo-fármaco (37 °C ("°C" representa "grados Celsius"), 1 h).

[Fig. 6]

La Figura 6 muestra los resultados de una prueba sobre la inhibición de señales mitógenas o de supervivencia por cada conjugado anticuerpo-fármaco HER3 en una línea de cáncer de mama humano (HCC1569). La Figura 6A muestra el crecimiento o la supervivencia celular derivados del conjugado anticuerpo-fármaco en presencia de FBS al 10 %. Los datos se indican mediante media +/- desviación estándar de triplicados. La ordenada representa un valor de luminiscencia que indica la actividad de ATP de cada muestra. La abscisa representa la concentración de cada conjugado anticuerpo-fármaco. La Figura 6B muestra la tasa de reducción de la luminiscencia provocada por el tratamiento con conjugado anticuerpo-fármaco cuando la luminiscencia de un grupo no tratado se definió como el 100 %.

[Fig. 7]

La Figura 7 muestra los resultados de una prueba sobre la inhibición de señales mitógenas o de supervivencia por cada conjugado anticuerpo-fármaco HER3 en una línea de cáncer de mama humano (MDA-MB 453). La Figura 7A muestra el crecimiento o la supervivencia celular derivados del conjugado anticuerpo-fármaco en presencia de FBS al 10 %. La ordenada representa un valor de luminiscencia que indica la actividad de ATP de cada muestra. La abscisa representa la concentración de cada conjugado anticuerpo-fármaco. Los datos se indican mediante media +/- desviación estándar de triplicados. La Figura 7B muestra la tasa de reducción de la luminiscencia provocada por el tratamiento con conjugado anticuerpo-fármaco cuando la luminiscencia de un grupo no tratado se definió como el 100 %.

[Fig. 8]

La Figura 8 muestra los resultados de una prueba sobre la inhibición de señales mitógenas o de supervivencia por cada conjugado anticuerpo-fármaco HER3 en una línea de melanoma humano (A375). La Figura 8A muestra el crecimiento o la supervivencia celular derivados del conjugado anticuerpo-fármaco en presencia de FBS al 10 %. La ordenada representa un valor de luminiscencia que indica la actividad de ATP de cada muestra. La abscisa representa la concentración de cada conjugado anticuerpo-fármaco. Los datos se indican mediante media +/- desviación estándar de triplicados. La Figura 8B muestra la tasa de reducción de la luminiscencia provocada por el tratamiento con conjugado anticuerpo-fármaco cuando la luminiscencia de un grupo no tratado se definió como el 100 %.

[Fig. 9]

La Figura 9 muestra los resultados de una prueba sobre la inhibición de señales mitógenas o de supervivencia por cada conjugado anticuerpo-fármaco HER3 en una línea de cáncer colorrectal humano (HT29). La Figura 9A muestra el crecimiento o la supervivencia celular derivados del conjugado anticuerpo-fármaco en presencia de FBS al 10 %. La ordenada representa un valor de luminiscencia que indica la actividad de ATP de cada muestra. La abscisa representa la concentración de cada conjugado anticuerpo-fármaco. Los datos se indican mediante media +/- desviación estándar de triplicados. La Figura 9B muestra la tasa de reducción de la luminiscencia provocada por el tratamiento con conjugado anticuerpo-fármaco cuando la luminiscencia de un grupo no tratado se definió como el 100 %.

[Fig. 10]

La Figura 10 muestra los resultados de una prueba sobre la inhibición de señales mitógenas o de supervivencia por cada conjugado anticuerpo-fármaco HER3 en una línea de cáncer de pulmón humano (A549). La Figura 10A muestra el crecimiento o la supervivencia celular derivados del conjugado anticuerpo-fármaco en presencia de FBS al 10 %. La ordenada representa un valor de luminiscencia que indica la actividad de ATP de cada muestra. La abscisa representa la concentración de cada conjugado anticuerpo-fármaco. Los datos se indican mediante media +/- desviación estándar de triplicados. La Figura 10B muestra la tasa de reducción de la luminiscencia provocada por el tratamiento con conjugado anticuerpo-fármaco cuando la luminiscencia de un grupo no tratado se definió como el 100 %.

[Fig. 11]

La Figura 11 muestra los resultados de comparar la tasa de inhibición del crecimiento o supervivencia celular entre el conjugado anticuerpo-fármaco (3) y el conjugado anticuerpo-fármaco (4). El diagrama de la izquierda muestra la tasa de inhibición del crecimiento o la supervivencia celular derivada del conjugado anticuerpo-fármaco en presencia de FBS al 10 %. La ordenada representa luminiscencia que indica la actividad de ATP de cada muestra. La abscisa representa la concentración de cada conjugado anticuerpo-fármaco. Los datos se indican mediante media +/-desviación estándar de triplicados. El diagrama de la derecha muestra la comparación de la tasa de reducción de la luminiscencia provocada por el tratamiento con conjugado anticuerpo-fármaco entre una carga alta de fármaco (HDL) y una carga media de fármaco (MDL) cuando la luminiscencia de un grupo no tratado se definió como el 100 %.

[Fig. 12]

La Figura 12 muestra los resultados de comparar la tasa de inhibición del crecimiento o supervivencia celular entre el conjugado anticuerpo-fármaco (10) y el conjugado anticuerpo-fármaco (11). El diagrama de la izquierda muestra la tasa de inhibición del crecimiento o la supervivencia celular derivada del conjugado anticuerpo-fármaco en presencia de FBS al 10 %. La ordenada representa luminiscencia que indica la actividad de ATP de cada muestra. La abscisa representa la concentración de cada conjugado anticuerpo-fármaco. Los datos se indican mediante media +/-desviación estándar de triplicados. El diagrama de la derecha muestra la comparación de la tasa de reducción de la luminiscencia provocada por el tratamiento con conjugado anticuerpo-fármaco entre una carga alta de fármaco (HDL) y una carga media de fármaco (MDL) cuando la luminiscencia de un grupo no tratado se definió como el 100 %.

[Fig. 13]

La Figura 13 muestra los resultados de comparar la tasa de inhibición del crecimiento o supervivencia celular entre el conjugado anticuerpo-fármaco (13) y el conjugado anticuerpo-fármaco (14). El diagrama de la izquierda muestra la tasa de inhibición del crecimiento o la supervivencia celular derivada del conjugado anticuerpo-fármaco en presencia de FBS al 10 %. La ordenada representa luminiscencia que indica la actividad de ATP de cada muestra. La abscisa representa la concentración de cada conjugado anticuerpo-fármaco. Los datos se indican mediante media +/-desviación estándar de triplicados. El diagrama de la derecha muestra la comparación de la tasa de reducción de la luminiscencia provocada por el tratamiento con conjugado anticuerpo-fármaco entre una carga alta de fármaco (HDL) y una carga media de fármaco (MDL) cuando la luminiscencia de un grupo no tratado se definió como el 100 %.

[Fig. 14]

La Figura 14 muestra los resultados de una prueba antitumoral de cáncer de mama humano (HCC1569) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (3), (10) o (13). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media $\pm$ desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 15]

La Figura 15 muestra los resultados de una prueba antitumoral de melanoma humano (HT-144) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (3), (10) o (13). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media $\pm$ desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 16]

La Figura 16 muestra los resultados de una prueba antitumoral de cáncer de mama humano (MDA-MB-453) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (3), (10) o (13). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde la administración. Todos los valores se indican mediante media $\pm$ desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 17]

La Figura 17 muestra los resultados de una prueba antitumoral de una línea de cáncer colorrectal humano (HT-29) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (3), (10) o (13). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde la administración. Todos los valores se indican mediante media $\pm$ desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 18]

La Figura 18 muestra los resultados de una prueba antitumoral de una línea de cáncer de pulmón humano (A549) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (3), (10) o (13). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media $\pm$ desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 19]

La Figura 19 muestra los resultados de una prueba antitumoral de una línea de cáncer de mama triple negativo humano (MDA-MB-468) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (13). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media $\pm$ desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 20]

La Figura 20 muestra los resultados de una prueba antitumoral de una línea de cáncer de mama luminal humano (MCF-7) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (16a). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media $\pm$ desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 21]

La Figura 21 muestra los resultados de una prueba antitumoral de una línea de melanoma humano (WM-266-4) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (16a). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media $\pm$ desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 22]

La Figura 22 muestra los resultados de una prueba antitumoral de una línea de cáncer de ovario humano (OVCA8) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (16a). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media $\pm$ desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 23]

La Figura 23 muestra los resultados de una prueba antitumoral de una línea de cáncer de vejiga humano (SW-780) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (16a). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media $\pm$ desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 24]

La Figura 24 muestra los resultados de una prueba antitumoral de una línea de cáncer de mama humano (MDA-MB-453) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (16a). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media $\pm$ desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 25]

La Figura 25 muestra los resultados de una prueba antitumoral de una línea de cáncer de mama humano (MDA-MB-453) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (16a). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media +/- desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 26]

La Figura 26 muestra los resultados de una prueba antitumoral de una línea de cáncer de mama humano (JIMT-1) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (15). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media +/- desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 27]

La Figura 27 muestra los resultados de una prueba antitumoral de una línea de cáncer de pulmón humano (PC9) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (16a). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media +/- desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 28]

La Figura 28 muestra los resultados de una prueba antitumoral de una línea de cáncer de mama triple negativo humano (MDA-MB-468) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (16a). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media +/- desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 29]

La Figura 29 muestra los resultados de una prueba antitumoral de una línea de cáncer de cabeza y cuello humano (Fadu) usando el conjugado anticuerpo-fármaco (16a). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media +/- desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

[Fig. 30]

La Figura 30 muestra los resultados de una prueba antitumoral usando una sección tumoral derivada de un paciente con cáncer de estómago humano (NIBIO-G016) y el conjugado anticuerpo-fármaco (16a). La ordenada representa un volumen tumoral promedio. La abscisa representa el número de días desde el trasplante de células. Todos los valores se indican mediante media +/- desviación estándar. El volumen del tumor inicial y el peso inicial del ratón se analizaron sobre la base de datos descriptivos (media y desviación estándar) usando Microsoft Excel 2009.

Descripción de las realizaciones

A continuación en el presente documento, las realizaciones preferidas para llevar a cabo la presente invención se explican en vista de los dibujos. Por otra parte, las realizaciones explicadas a continuación son ejemplos de las realizaciones representativas de la presente invención.

La presente invención proporciona un conjugado de fármaco-proteína de unión a HER3. Más específicamente, la proteína de unión a HER3 de la invención es una proteína de andamio que tiene una actividad de unión similar a un anticuerpo o un anticuerpo, es decir, un anticuerpo anti-HER3.

El conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención es un medicamento antitumoral en el que un anticuerpo anti-HER3 se conjuga con un compuesto antitumoral mediante un resto de estructura enlazadora y se explica en detalle a continuación.

Dentro del contexto de la presente invención, la expresión "proteína de andamio", como se usa en el presente documento, significa un polipéptido o proteína con áreas superficiales expuestas en las cuales las inserciones, sustituciones o delecciones de aminoácidos son muy tolerables. Los ejemplos de proteínas de andamio que pueden usarse de acuerdo con la presente invención son la proteína A de *Staphylococcus aureus*, la proteína de unión a bilina de *Pieris brassicae* u otras lipocalinas, proteínas de repetición de anquirina y fibronectina humana (revisada en Binz y Pluckthun, Curr Opin Biotechnol, 16, 459-69). El diseño por ingeniería de una proteína de andamio puede considerarse injertar o integrar una función de afinidad en o en el marco estructural de una proteína plegada de manera estable. La función de afinidad significa una afinidad de unión a proteínas de acuerdo con la presente invención. Un andamio puede separarse estructuralmente de las secuencias de aminoácidos que confieren especificidad de unión. En general, las proteínas que parecen adecuadas para el desarrollo de tales reactivos de afinidad artificial pueden obtenerse mediante procedimientos racionales, o más comúnmente, técnicas de diseño por ingeniería combinatoria de proteínas tales como la selección contra HER3, ya sea proteína purificada o proteína que se muestra en la superficie celular, para agentes de unión en una biblioteca de andamios artificiales visualizada *in vitro*, habilidades que se conocen en la técnica (Skerra, J. Mol. Recog., 2000; Binz y Pluckthun, 2005). Además, una proteína de andamio que tiene una actividad de unión similar a un anticuerpo puede derivar de un polipéptido

aceptor que contiene el dominio de andamio, que puede injertarse con dominios de unión de un polipéptido donador para conferir la especificidad de unión del polipéptido donador al dominio de andamio que contiene el polipéptido aceptor. Dichos dominios de unión insertados pueden ser, por ejemplo, la región determinante de complementariedad (CDR) de un anticuerpo, en particular, un anticuerpo anti-HER3. La inserción puede lograrse mediante diversos procedimientos conocidos por los expertos en la materia, que incluyen, por ejemplo, síntesis de polipéptidos, síntesis de ácido nucleico de un aminoácido codificante así como mediante diversas formas de procedimientos recombinantes bien conocidos por los expertos en la materia.

{Anticuerpo}

Además, los términos y expresiones "anticuerpo" o "anticuerpo anti-HER3", como se usa en el presente documento, significan un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo humanizado (Jones y col., Nature 321 (1986), 522-525; Riechmann y col., Nature 332 (1988), 323-329; y Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2 (1992), 593-596), un anticuerpo quimérico (Morrison y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81 (1984), 6851-6855), un anticuerpo humano y un anticuerpo completamente humano, (Tomizuka, K. y col., Nature Genetics (1997) 16, págs.133-143; Kuroiwa, Y. y col., Nucl. Acids Res. (1998) 26, págs.3447-3448; Yoshida, H. y col., Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects vol.10, págs.69-73 (Kitagawa, Y., Matsuda, T. e Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999.; Tomizuka, K. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000) 97, pág.722-727, Publicación internacional N.º WO 2007/077028, y así sucesivamente), un anticuerpo multiespecífico (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico) formado a partir de al menos dos anticuerpos, o un fragmento de anticuerpo del mismo. La expresión "fragmento de anticuerpo" comprende cualquier porción de los anticuerpos anteriormente mencionados, preferentemente su región de unión a antígeno o regiones variables. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fv, diacuerpos (Hollinger y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90 (1993), 6444-6448), moléculas de anticuerpos monocatenarios (Pluckthun en: The Pharmacology of Monoclonal Antibodies 113, Rosenberg y Moore, EDS, Springer Verlag, N.Y. (1994), 269-315) y otros fragmentos siempre que muestren la capacidad deseada de unirse a HER3.

Además, los términos y expresiones "anticuerpo" o "anticuerpo anti-HER3", como se usa en el presente documento, puede incluir moléculas de tipo anticuerpo que contienen subdominios de anticuerpos diseñados por ingeniería o variantes de anticuerpos de origen natural. Estas moléculas similares a anticuerpos pueden ser anticuerpos de un solo dominio, tales como dominios solo VH o solo VL derivados de fuentes naturales tales como camélidos (Muyldermans y col., Reviews in Molecular Biotechnology 74, 277-302) o a través de la visualización *in vitro* de bibliotecas de humanos, camélidos u otras especies (Holt y col., Trends Biotechnol., 21, 484-90).

De acuerdo con la presente invención, el "fragmento Fv" es el fragmento de anticuerpo mínimo que contiene un sitio de unión y reconocimiento de antígeno completo. Esta región consiste en un dímero de un dominio variable de cadena pesada y cadena ligera en asociación estrecha no covalente. Es en esta configuración en la que las tres CDR de cada dominio variable interactúan para definir un sitio de unión al antígeno sobre la superficie del dímero V_H-V_L. Colectivamente, las seis CDR confieren especificidad de unión al antígeno al anticuerpo. Sin embargo, incluso un único dominio variable (o la mitad de un Fv que comprenda solo tres CDR específicas de un antígeno) tiene la capacidad para reconocer y unirse al antígeno, aunque normalmente con una afinidad menor que el sitio de unión completo.

El "fragmento Fab" también contiene el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH1) de la cadena pesada. El "fragmento Fab" se diferencian del "fragmento Fab'" por la adición de unos pocos restos en el extremo carboxilo de dominio de cadena pesada CH1 incluyendo una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo. El "fragmento F(ab')₂" originalmente se produce como un par de "fragmentos Fab" que tienen cisteínas bisagra entre ellos. Los procedimientos para preparar dichos fragmentos de anticuerpos, tales como la digestión de papaína o pepsina, se conocen por los expertos en la materia.

En otra realización preferida de la presente invención, el anticuerpo anti-HER3 de la invención es un anticuerpo anti-HER3 dirigido contra el dominio extracelular (ECD) de HER3.

El anticuerpo anti-HER3 usado en un conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención puede derivar de cualquier especie. Los ejemplos preferidos de la especie pueden incluir humanos, ratas, ratones y conejos. El anticuerpo anti-HER3 derivado de especies distintas a las humanas se quimeriza o se humaniza preferentemente usando una técnica bien conocida. El anticuerpo de la presente invención puede ser un anticuerpo policlonal o un anticuerpo monoclonal y es preferentemente un anticuerpo monoclonal.

El anticuerpo anti-HER3 puede ser aquel que sea capaz de dirigirse a células tumorales y, por lo tanto, posee la propiedad de ser capaz de reconocer células tumorales, la propiedad de ser capaz de unirse a las células tumorales, la propiedad de ser internalizado en las células tumorales y la actividad citocida contra las células tumorales, etc. El anticuerpo anti-HER3 puede conjugarse con un compuesto que tiene actividad antitumoral mediante un enlazador para formar un conjugado de anticuerpo-fármaco.

La actividad de unión del anticuerpo contra las células tumorales puede confirmarse usando citometría de flujo. La internalización del anticuerpo en las células tumorales se puede confirmar usando (1) un ensayo de visualización de

un anticuerpo incorporado en las células bajo un microscopio de fluorescencia usando un anticuerpo secundario (marcado con fluorescencia) que se une al anticuerpo terapéutico (Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761), (2) un ensayo para medir la cantidad de fluorescencia incorporada en las células usando un anticuerpo secundario (marcado con fluorescencia) que se une al anticuerpo terapéutico (Molecular Biology of the Cell, Vol. 15, 5268-5282, diciembre de 2004), o (3) un ensayo Mab-ZAP que utiliza una inmunotoxina que se une al anticuerpo terapéutico en el que la toxina se libera tras la incorporación en las células para inhibir el crecimiento celular (Bio Techniques 28: 162-165, enero de 2000). Como inmunotoxina puede usarse una proteína compleja recombinante de un dominio catalítico de toxina diftérica y una proteína G.

Puede confirmarse *in vitro* la actividad antitumoral del anticuerpo determinando la actividad inhibidora contra el crecimiento celular. Por ejemplo, se cultiva una línea de células cancerosas que sobreexpresa una proteína diana para el anticuerpo, y el anticuerpo se añade en concentraciones variables al sistema de cultivo para determinar la actividad inhibidora contra la formación de focos, la formación de colonias y el crecimiento de esferoides. Puede confirmarse *in vivo* la actividad antitumoral, por ejemplo, administrando el anticuerpo a un ratón desnudo con una línea de células tumorales trasplantadas que expresa altamente la proteína diana y determinando el cambio en las células cancerosas (tumorales).

Dado que el compuesto conjugado en el conjugado anticuerpo-fármaco ejerce un efecto antitumoral, se prefiere, pero no es esencial, que el propio anticuerpo tenga un efecto antitumoral. Con el fin de ejercer la citotoxicidad del compuesto antitumoral de forma específica y selectiva para las células tumorales, es importante y también preferido que el anticuerpo tenga la propiedad de ser internalizado para migrar a las células tumorales.

El anticuerpo anti-HER3 puede obtenerse usando un procedimiento que se lleva a cabo habitualmente en la técnica, que implica inmunizar animales con un polipéptido antigénico y recolectar y purificar los anticuerpos producidos *in vivo*. El origen del antígeno no se limita a los humanos, y los animales pueden inmunizarse con un antígeno derivado de un animal no humano tales como un ratón o una rata y similares. En este caso, la reactividad cruzada de los anticuerpos que se unen al antígeno heterólogo obtenido con antígenos humanos puede probarse para seleccionar un anticuerpo aplicable a una enfermedad humana.

De manera alternativa, las células productoras de anticuerpos que producen anticuerpos contra el antígeno se fusionan con células de mieloma de acuerdo con un procedimiento conocido en la técnica (por ejemplo, Kohler y Milstein, Nature (1975) 256, p. 495-497; y Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p. 365-367, Plenum Press, N.Y. (1980)) para establecer hibridomas, a partir de los cuales pueden obtenerse a su vez anticuerpos monoclonales.

El antígeno puede obtenerse mediante ingeniería genética de células hospedadoras para producir un gen que codifica la proteína antigénica. Específicamente, los vectores que permiten la expresión del gen del antígeno se preparan y se transfieren a las células hospedadoras para que se exprese el gen. El antígeno así expresado puede purificarse. El anticuerpo también puede obtenerse mediante el uso de un procedimiento que implica la inmunización de animales con las células que expresan el antígeno modificadas genéticamente o una línea celular con un antígeno expresado.

El anticuerpo anti-HER3 puede obtenerse por medios conocidos en la técnica.

El anticuerpo anti-HER3 que puede usarse en la presente invención no está particularmente limitado y es deseablemente, por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos que tengan las propiedades que se describen a continuación.

(1) Un anticuerpo anti-HER3 que tiene las siguientes propiedades:

(a) unión específicamente a HER3, y/o

(b) tener la actividad de internalizarse en células que expresan HER3 a través de la unión a HER3.

(2) El anticuerpo de acuerdo con (1), en el que el anticuerpo se une al dominio extracelular de HER3.

(3) El anticuerpo de acuerdo con (1) o (2), en el que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

(4) El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (3), en el que el anticuerpo tiene actividad de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o actividad de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

(5) El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (4), en el que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal de ratón, un anticuerpo monoclonal quimérico, un anticuerpo monoclonal humanizado o un anticuerpo humano o completamente humano (monoclonal).

(6) El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (5), en el que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal humanizado que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 1 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 2.

(7) El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (6), en el que el anticuerpo carece de un resto de lisina en el extremo carboxi de la cadena pesada.

(8) El anticuerpo de acuerdo con (7), en el que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada representada por la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 70 y una región variable de cadena ligera representada por la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 72.

(9) Un anticuerpo obtenido mediante un procedimiento para producir el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (8), comprendiendo el procedimiento las etapas de: cultivar una célula hospedadora transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica el anticuerpo; y recoger el anticuerpo de interés de los cultivos obtenidos en la etapa anterior.

5 En lo sucesivo en el presente documento, se describirá el anticuerpo anti-HER3 usado en la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, los términos "cáncer" y "tumor" se usan indistintamente.

En la presente memoria descriptiva, el término "gen" incluye no solo el ADN sino también su ARNm, el ADNc y el ARNc del mismo.

10 En la presente memoria descriptiva, el término "polinucleótido" se usa indistintamente con un ácido nucleico y también incluye ADN, ARN, sondas, oligonucleótidos y cebadores.

En la presente memoria descriptiva, los términos "polipéptido" y "proteína" se usan indistintamente.

En la presente memoria descriptiva, el término "célula" también incluye células en individuos animales y células cultivadas.

En la presente memoria descriptiva, el término "HER3" se usa indistintamente con la proteína HER3.

15 En la presente memoria descriptiva, el término "CDR" significa una región determinante de complementariedad (CDR). Se sabe que una molécula de anticuerpo tiene tres CDR en cada una de las cadenas pesada y ligera. Las CDR, también llamadas dominios hipervariables, están ubicadas en las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo. Estos sitios tienen una estructura primaria particularmente muy variable y están separados en
20 tres posiciones en las respectivas estructuras primarias de cadenas polipeptídicas de cadena pesada y ligera. En la presente memoria descriptiva, las CDR de anticuerpos se denominan CDRH1, CDRH2 y CDRH3 del extremo amino de la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada en cuanto a CDR de cadena pesada y CDRL1, CDRL2 y CDRL3 del extremo amino de la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera en cuanto a las CDR de la cadena ligera. Estos sitios están próximos entre sí en la estructura tridimensional y determinan la especificidad por el antígeno al que se va a unir.

25 En la presente invención, la expresión "hibridación en condiciones rigurosas" se refiere a la hibridación a 68 °C en una solución de hibridación disponible en el mercado ExpressHyb Hybridization Solution (fabricada por Clontech Laboratories, Inc.), o hibridación identificable en condiciones que implican hibridación a 68 °C en presencia de NaCl 0,7 a 1,0 M usando un filtro de ADN inmovilizado, seguido de realizar lavado a 68 °C usando solución SSC de 0,1 a 2 x (la solución SSC 1 x está compuesta por NaCl 150 mM y citrato sódico 15 mM) o en condiciones equivalentes a
30 las mismas.

1. HER3

El receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER3 también conocido como ErbB3) es un receptor de proteína tirosina quinasa y pertenece a la subfamilia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de
35 receptores de proteínas tirosina quinasas, que también incluye HER1 (también conocido como EGFR), HER2 y HER4. HER3 es un receptor transmembrana y consiste en un dominio de unión a ligando extracelular (ECD), un dominio de dimerización dentro del ECD, un dominio transmembrana, un dominio de proteína tirosina quinasa intracelular (TKD) y un dominio de fosforilación C-terminal. Se ha descubierto que HER3 se sobreexpresa en varios tipos de cáncer tales como cánceres de mama, gastrointestinal y de páncreas. Se ha demostrado una correlación entre la expresión de HER2/HER3 y la progresión de una fase no invasiva a una invasiva.

40 La proteína HER3 usada en la presente invención puede usarse después de la purificación directa a partir de células de mamíferos humanos o no humanos que expresan HER3 (rata, ratón, etc.) o pueden usarse preparando fracciones de las células de la membrana celular. De manera alternativa, HER3 puede sintetizarse *in vitro* o puede producirse a partir de células hospedadoras mediante ingeniería genética. En la ingeniería genética, específicamente, el ADNc de HER3 se integra en vectores que permiten la expresión del mismo, y después HER3
45 puede expresarse mediante síntesis en una solución que contiene las enzimas necesarias para la transcripción y traducción, sustratos y sustancias energéticas o mediante la transformación de otras células procariotas hospedadoras o células eucariotas hospedadoras para producir la proteína. De manera alternativa, las células que expresan HER3 diseñadas genéticamente descritas anteriormente o una línea celular con HER3 expresado pueden usarse como proteína HER3.

50 Una secuencia de ARN, una secuencia de ADNc y una secuencia de aminoácidos de HER3 están disponibles en una base de datos pública, y puede hacerse referencia a ellos mediante un número de registro tal como AAA35979 (precursor que incluye una secuencia señal que consiste en 19 restos de aminoácidos en el extremo amino), M34309 (NCBI), por ejemplo.

La secuencia de aminoácidos anterior de HER3 consiste en una secuencia de aminoácidos que está sujeta a

reemplazos, deleciones, adiciones y/o inserciones de al menos un aminoácido y las proteínas que tienen una actividad biológica equivalente a la de la proteína también se incluyen en HER3.

2. Producción de anticuerpo anti HER3

El anticuerpo contra HER3 de la presente invención puede obtenerse inmunizando un animal con HER3 o un polipéptido arbitrario seleccionado de la secuencia de aminoácidos de HER3, y recolectando y purificando el anticuerpo producido *in vivo* de acuerdo con un procedimiento que se lleva a cabo habitualmente en la técnica. La especie biológica de HER3 que se va a usar como antígeno no se limita al ser humano y se puede inmunizar un animal con HER3 procedente de un animal distinto de los humanos, tales como un ratón o una rata. En este caso, al examinar la reactividad cruzada entre un anticuerpo que se une a HER3 heterólogo obtenido y HER3 humano, puede seleccionarse un anticuerpo aplicable a una enfermedad humana.

Además, puede obtenerse un anticuerpo monoclonal a partir de un hibridoma establecido fusionando células productoras de anticuerpos que producen un anticuerpo contra HER3 con células de mieloma de acuerdo con un procedimiento conocido (por ejemplo, Kohler y Milstein, *Nature*, (1975) 256, págs. 495-497; Kennet, R. ed., *Monoclonal Antibodies*, págs. 365-367, Plenum Press, N.Y. (1980)).

El HER3 que se usará como antígeno puede obtenerse expresando el gen HER3 en una célula hospedadora mediante ingeniería genética.

Específicamente, se produce un vector capaz de expresar el gen de HER3, y el vector resultante se transfecta en una célula hospedadora para expresar el gen y después, el HER3 expresado se purifica.

También es posible usar células que expresan HER3 obtenidas por ingeniería genética o una línea celular que expresa HER3 como proteína HER3. A continuación en el presente documento, se explica específicamente un procedimiento para obtener un anticuerpo contra HER3.

(1) Preparación de antígeno

Los ejemplos del antígeno que se usará para producir el anticuerpo anti HER3 incluyen HER3, un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos parcial que contiene al menos 6 aminoácidos consecutivos de HER3 y un derivado obtenido añadiendo una secuencia de aminoácidos dada o vehículo al mismo.

HER3 puede purificarse directamente a partir de tejidos tumorales humanos o células tumorales y usarse. Además, HER3 puede obtenerse sintetizándolo *in vitro* o produciéndolo en una célula hospedadora mediante ingeniería genética.

Con respecto a la ingeniería genética, específicamente, después de que el ADNc de HER3 se integre en un vector capaz de expresar ADNc de HER3, HER3 puede obtenerse sintetizándolo en una solución que contenga una enzima, un sustrato y una sustancia energética necesarios para la transcripción y traducción, o mediante la expresión de HER3 en otra célula hospedadora transformada procariota o eucariota.

Además, el antígeno también puede obtenerse como una proteína secretora expresando una proteína de fusión obtenida ligando el dominio extracelular de HER3, que es una proteína de membrana, a la región constante de un anticuerpo en un sistema de hospedador-vector adecuado.

El ADNc de HER3 puede obtenerse mediante, por ejemplo, un procedimiento denominado PCR en el cual una reacción en cadena de la polimerasa (denominada "PCR"; véase Saiki, R. K., y *col.*, *Science*, (1988) 239, págs. 487-489) se realiza usando una biblioteca de ADNc que expresa ADNc de HER3 como molde y cebadores que amplifican específicamente el ADNc de HER3.

Como la síntesis *in vitro* del polipéptido, por ejemplo, puede ejemplificarse el Sistema de traducción rápida (STR) fabricado por Roche Diagnostics, Inc., pero no se limita al mismo.

Los ejemplos de células hospedadoras procariotas incluyen *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis*. Para transformar la célula hospedadora con un gen diana, las células hospedadoras se transforman mediante un vector plasmídico que comprende un replicón, es decir, un origen de replicación procedente de una especie compatible con el hospedador y una secuencia reguladora. Además, el vector tiene preferentemente una secuencia capaz de imponer selectividad fenotípica a la célula transformada.

Los ejemplos de células hospedadoras eucariotas incluyen células de vertebrados, células de insectos y células de levadura. Como células de vertebrados, por ejemplo, las células COS de simio (Gluzman, Y., *Cell*, (1981) 23, págs. 175-182, ATCC CRL-1650; ATCC: Colección Americana de Cultivos Tipo), fibroblastos murinos NIH3T3 (ATCC N.º CRL-1658) y cepas deficientes en dihidrofolato reductasa (Urlaub, G. y Chasin, L. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1980) 77, págs. 4126-4220) de células de ovario de hámster chino (células CHO; ATCC: CCL-61); y similares se usan a menudo, sin embargo, las células no se limitan a las mismas.

El transformante así obtenido puede cultivarse de acuerdo con un procedimiento que se lleva a cabo habitualmente

en la técnica, y mediante el cultivo del transformante, un polipéptido diana se produce de manera intracelular o extracelular.

5 Un medio adecuado para usarse para el cultivo puede seleccionarse de diversos medios de cultivo usados habitualmente, dependiendo de la célula hospedadora empleada. Si se emplea *Escherichia coli*, por ejemplo, puede usarse un medio LB suplementado con un antibiótico tal como ampicilina o IPMG según sea necesario.

Una proteína recombinante producida de manera intracelular o extracelular por el transformante a través de dicho cultivo puede separarse y purificarse mediante cualquiera de diversos procedimientos de separación conocidos utilizando la propiedad física o química de la proteína.

10 Los ejemplos específicos de los procedimientos incluyen el tratamiento con un precipitante de proteína común, ultrafiltración, diversos tipos de cromatografía líquida, tales como cromatografía de tamiz molecular (filtración en gel), cromatografía de adsorción, cromatografía de intercambio iónico y cromatografía de afinidad, diálisis y una combinación de los mismos.

15 Además, uniendo un marcador de seis restos de histidina a una proteína recombinante que se va a expresar, la proteína puede purificarse eficazmente con una columna de afinidad de níquel. De manera alternativa, uniendo la región Fc de IgG a una proteína recombinante que va a expresarse, la proteína puede purificarse eficazmente con una columna de proteína A.

Combinando los procedimientos descritos anteriormente, puede producirse fácilmente una gran cantidad de un polipéptido diana con alto rendimiento y alta pureza.

20 También es posible usar el propio transformante mencionado anteriormente como un antígeno. También es posible usar una línea celular que exprese HER3 como un antígeno.

(2) Producción de anticuerpo monoclonal anti HER3

Los ejemplos del anticuerpo de unión específica a HER3 incluyen un anticuerpo monoclonal de unión específica a HER3 y un procedimiento para obtener el anticuerpo es como se describe a continuación.

La producción de un anticuerpo monoclonal requiere en general las siguientes etapas operativas de:

- 25 (a) Purificación de un biopolímero usado como antígeno o preparación de células que expresan antígeno;
- (b) preparar células productoras de anticuerpos inmunizando a un animal mediante inyección del antígeno, recoger la sangre, ensayar su título de anticuerpos para determinar cuándo se extirpa el bazo;
- (c) preparar células de mieloma (en lo sucesivo en el presente documento, denominadas "mieloma");
- (d) fusionar las células productoras de anticuerpos con el mieloma;
- 30 (e) detectar un grupo de hibridomas que producen un anticuerpo diana;
- (f) dividir los hibridomas en clones de células individuales (clonación);
- (g) opcionalmente, cultivar el hibridoma o criar un animal en el que se ha implantado el hibridoma para producir una gran cantidad de un anticuerpo monoclonal;
- 35 (h) examinar el anticuerpo monoclonal producido de esta manera para determinar la actividad biológica y la especificidad de unión o analizar las propiedades del mismo como un reactivo marcado; y similares.

En lo sucesivo en el presente documento, el procedimiento de producción de un anticuerpo monoclonal se describirá en detalle siguiendo las etapas anteriores, sin embargo, el procedimiento no se limita a ello y, por ejemplo, pueden usarse células productoras de anticuerpos distintas de células de bazo y mieloma.

(a) Purificación de antígeno

40 Como el antígeno, puede usarse HER3 preparado mediante el procedimiento descrito anteriormente o un péptido parcial del mismo.

Además, también puede usarse como el antígeno una fracción de membrana preparada a partir de células recombinantes que expresan HER3, o las mismas células recombinantes que expresan HER3 y también un péptido parcial de la proteína desvelada en el presente documento sintetizada químicamente mediante un procedimiento conocido por los expertos en la materia.

Además, también puede usarse como un antígeno una línea celular que exprese HER3.

(b) Preparación de células productoras de anticuerpos

50 El antígeno obtenido en la etapa (a) se mezcla con un adyuvante tal como adyuvante completo o incompleto de Freund o sulfato de aluminio y potasio y la mezcla resultante se usa como un inmunógeno para inmunizar un animal experimental. En un procedimiento alternativo, un animal de prueba se inmuniza con células que expresan antígeno como un inmunógeno. Como el animal experimental, puede usarse cualquier animal usado en un procedimiento conocido de producción de hibridomas sin ningún problema. Específicamente, por ejemplo, puede usarse un ratón,

una rata, una cabra, ganado, un caballo o similares. Sin embargo, desde el punto de vista de la facilidad de disponibilidad de las células de mieloma para fusionarlas con las células productoras de anticuerpos extraídas, se usa preferentemente un ratón o una rata como animal para inmunizar.

- Además, la cepa de ratón o rata que se va a usar no está particularmente limitada y, en el caso de un ratón, por ejemplo, diversas cepas tales como A, AKR, BALB/c, BDP, BA, CE, C3H, 57BL, C57L, DBA, FL, HTH, HT1, LP, NZB, NZW, RF, R III, SJL, SWR, WB y 129 y similares pueden usarse y, en el caso de una rata, por ejemplo, Wistar, Low, Lewis, Sprague, Dawley, ACI, BN, Fischer y similares, pueden usarse.

Estos ratones y ratas están disponibles en el mercado de criadores/distribuidores de animales experimentales, por ejemplo, CLEA Japan, Inc. y Charles River Laboratories Japan, Inc.

- Como el animal a inmunizar, teniendo en cuenta la compatibilidad de la fusión con células de mieloma descrita a continuación, se prefieren particularmente en el caso de un ratón, la cepa BALB/c, y en el caso de una rata, las cepas Wistar y Low.

- Además, teniendo en cuenta la homología antigénica entre seres humanos y ratones, también se prefiere usar un ratón que tenga función biológica disminuida para eliminar autoanticuerpos, esto es, un ratón con una enfermedad autoinmunitaria.

La edad de tal ratón o rata en el momento de inmunización es preferentemente de 5 a 12 semanas de edad, más preferentemente de 6 a 8 semanas de edad.

- Para inmunizar a un animal con HER3 o un recombinante del mismo, por ejemplo, un procedimiento conocido descrito en detalle en, por ejemplo, Weir, D. M., Handbook of Experimental Immunology Vol. I. II. III., Blackwell Scientific Publications, Oxford (1987); Kabat, E. A. y Mayer, M. M., Experimental Immunochemistry, Charles C Thomas Publisher Springfield, Illinois (1964) o similares puede usarse.

Entre estos procedimientos de inmunización, un procedimiento específico preferido en la invención es, por ejemplo, como sigue.

- Esto es, en primer lugar, una fracción de proteína de membrana que actúa como antígeno o células provocadas para expresar el antígeno se administra o administran por vía intradérmica o intraperitoneal a un animal. Sin embargo, se prefiere la combinación de ambas vías de administración para aumentar la eficiencia de inmunización y, cuando se realiza administración intradérmica en la primera mitad y se realiza administración intraperitoneal en la segunda mitad o solo en la última dosificación, puede incrementarse en particular la eficacia de inmunización.

- La pauta de administración del antígeno varía dependiendo el tipo de animal a inmunizar, diferencia individual o similares. Sin embargo, en general, se prefiere un programa de administración en el que la frecuencia de administración del antígeno es de 3 a 6 veces y el intervalo de dosificación es de 2 a 6 semanas y se prefiere más un programa de administración en el que la frecuencia de administración del antígeno es de 3 a 4 veces y el intervalo de dosificación es de 2 a 4 semanas.

- Además, la dosis del antígeno varía dependiendo del tipo de animal, diferencias individuales o similares, sin embargo, la dosis se establece en general de 0,05 a 5 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 0,5 mg.

Se realiza una vacuna de refuerzo de 1 a 6 semanas, preferentemente de 1 a 4 semanas, más preferentemente de 1 a 3 semanas después de la administración del antígeno como se ha descrito anteriormente. Cuando el inmunógeno es una célula, se usan 1×10^6 a 1×10^7 células.

- La dosis del antígeno en el momento de realizar la inmunización de refuerzo varía dependiendo del tipo o tamaño del animal o similares, sin embargo, en el caso de, por ejemplo, un ratón, la dosis se establece generalmente entre 0,05 y 5 mg, preferentemente entre 0,1 y 0,5 mg, más preferentemente entre aproximadamente 0,1 y 0,2 mg. Cuando el inmunógeno es una célula, se usan 1×10^6 a 1×10^7 células.

- Las células del bazo o los linfocitos, incluyendo células productoras de anticuerpos, se retiran asépticamente del animal inmunizado de 1 a 10 días, preferentemente de 2 a 5 días, más preferentemente de 2 a 3 días después de la vacuna de refuerzo. En este momento, se mide el título de anticuerpos y, si se usa un animal que tiene un título de anticuerpos suficientemente aumentado como fuente de suministro de las células productoras de anticuerpos, el procedimiento posterior puede llevarse a cabo más eficientemente.

- Los ejemplos del procedimiento para medir el título de anticuerpos a usarse aquí incluyen un procedimiento RIA y un procedimiento ELISA, pero el procedimiento no se limita a ellos. Por ejemplo, si se emplea un procedimiento ELISA, la medición del título de anticuerpos en la invención puede llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos como se describe a continuación.

En primer lugar, un antígeno purificado o parcialmente purificado se adsorbe en la superficie de una fase sólida, tal como una placa de 96 pocillos para ELISA, y la superficie de la fase sólida que no tiene antígeno adsorbido en la misma se cubre con una proteína no relacionada con el antígeno, tal como seroalbúmina bovina (en lo sucesivo en

el presente documento denominada "BSA"). Después de lavar la superficie, la superficie se pone en contacto con una muestra diluida en serie (por ejemplo, suero de ratón) como anticuerpo primario para permitir que el anticuerpo de la muestra se una al antígeno.

- 5 Además, como un anticuerpo secundario, se añade un anticuerpo marcado con una enzima contra un anticuerpo de ratón y se permite que se una al anticuerpo de ratón. Después del lavado, se añade un sustrato para la enzima y se mide un cambio en la absorbancia que se produce debido al desarrollo del color inducido por la degradación del sustrato o similares y se calcula el título de anticuerpos basándose en la medición.

- 10 La separación de las células productoras de anticuerpos de las células del bazo o los linfocitos del animal inmunizado puede llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento conocido (por ejemplo, Kohler y col., Nature (1975), 256, p. 495; Kohler y col., Eur. J. Immunol. (1977), 6, p. 511; Milstein y col., Nature (1977), 266, p. 550; Walsh, Nature (1977), 266, p. 495). Por ejemplo, en el caso de esplenocitos, puede emplearse un procedimiento general en el cual las células productoras de anticuerpos se separan homogeneizando el bazo para producir las células a través de filtración con una malla de acero inoxidable y suspendiendo las células en medio esencial mínimo de Eagle (MEM).

- 15 (c) Preparación de células de mieloma (en lo sucesivo en el presente documento denominadas "mieloma")

Las células de mieloma a usar para la fusión celular no están particularmente limitadas y las células adecuadas pueden seleccionarse de líneas celulares conocidas. Sin embargo, teniendo en cuenta la conveniencia cuando se selecciona un hibridoma de células fusionadas, se prefiere usar una cepa deficiente en HGPRT (hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa) cuyo procedimiento de selección se ha establecido.

- 20 Más específicamente, los ejemplos de la cepa deficiente en HGPRT incluyen X63-Ag8(X63), NS1-ANS/1(NS1), P3X63-Ag8.U1(P3U1), X63-Ag8.653(X63.653), SP2/0-Ag14(SP2/0), MPC11-45.6TG1.7(45.6TG), FO, S149/5XXO y BU.1 derivadas de ratones; 210.RSY3.Ag.1.2.3(Y3) derivadas de ratas; y U266AR(SKO-007), GM1500.GTG-A12(GM1500), UC729-6, LICR-LOW-HMy2(HMy2) y 8226AR/NIP4-1 (NP41) derivadas de seres humanos. Estas cepas deficientes en HGPRT están disponibles de, por ejemplo, ATCC o similares.

- 25 Estas cepas celulares se subcultivan en un medio apropiado tal como un medio de 8-azaguanina [un medio obtenido añadiendo 8-azaguanina a un medio RPMI 1640 suplementado con glutamina, 2-mercaptoetanol, gentamicina y suero de ternera fetal (en lo sucesivo en el presente documento, denominado "FBS")], Medio de Dulbecco modificado de Iscove; IMDM) o medio de Eagle modificado de Dulbecco (en lo sucesivo en el presente documento denominado "DMEM"). En este caso, 3 a 4 días antes de realizar la fusión celular, las células se subcultivan en un medio normal [por ejemplo, un medio ASF 104 (fabricado por Ajinomoto Co., Ltd.) que contiene FCS al 10 %] para asegurar no menos de 2×10^7 células el día de la fusión celular.

(d) Fusión celular

- 35 La fusión entre las células productoras de anticuerpos y las células de mieloma puede realizarse de forma apropiada de acuerdo con un procedimiento conocido (Weir, D. M. Handbook of Experimental Immunology Vol. I. II. III., Blackwell Scientific Publications, Oxford (1987); Kabat, E. A. y Mayer, M. M., Experimental Immunochemistry, editor Charles C Thomas, Springfield, Illinois (1964), etc.), en condiciones tales que la tasa de supervivencia de las células no se reduzca excesivamente.

- 40 Como dicho procedimiento, por ejemplo, puede usarse un procedimiento químico en el que las células productoras de anticuerpos y las células de mieloma se mezclan en una solución que contiene un polímero tal como polietilenglicol a una concentración alta, un procedimiento físico que utilice estimulación eléctrica o similares. Entre estos procedimientos, un ejemplo específico del procedimiento químico es como se describe a continuación.

- 45 Esto es, en el caso de que se use polietilenglicol en la solución que contiene un polímero a una alta concentración, las células productoras de anticuerpos y las células de mieloma se mezclan en una solución de polietilenglicol que tiene un peso molecular de 1500 a 6000, más preferentemente de 2000 a 4000 a una temperatura de 30 a 40 °C, preferentemente de 35 a 38 °C durante 1 a 10 minutos, preferentemente de 5 a 8 minutos.

(e) Selección de un grupo de hibridomas

El procedimiento de selección de hibridomas obtenidos mediante la fusión celular descrita anteriormente no está particularmente limitado. Habitualmente, se usa un procedimiento de selección HAT (hipoxantina, aminopterina, timidina) (Kohler y col., Nature (1975), 256, p. 495; Milstein y col., Nature (1977), 266, p. 550).

- 50 Este procedimiento es eficaz cuando se obtienen hibridomas usando las células de mieloma de una cepa deficiente en HGPRT que no pueden sobrevivir en presencia de aminopterina. Esto es, cultivando células no fusionadas e hibridomas en un medio de HAT, solo se permite selectivamente que los hibridomas resistentes a la aminopterina sobrevivan y proliferen.

(f) División en clon unicelular (clonación)

Como procedimiento de clonación para hibridomas, puede usarse un procedimiento conocido tales como un procedimiento de metilcelulosa, un procedimiento de agarosa blanda o un procedimiento de dilución limitante (véase, por ejemplo, Barbara, B. M. y Stanley, M. S.: *Selected Methods in Cellular Immunology*, W. H. Freeman and Company, San Francisco (1980)). Entre estos procedimientos, particularmente, se prefiere un procedimiento de cultivo tridimensional tales como un procedimiento de metilcelulosa. Por ejemplo, el grupo de hibridomas producidos por fusión celular se suspende en un medio de metilcelulosa tal como el Medio D de selección ClonaCell-HY (fabricado por StemCell Technologies, inc., n.º 03804) y se cultiva. A continuación, se recogen las colonias de hibridomas formadas, por lo que pueden obtenerse hibridomas monoclonales. Las respectivas colonias de hibridomas recogidas se cultivan y un hibridoma que se ha confirmado que tiene un título de anticuerpo estable en un sobrenadante de cultivo de hibridoma obtenido se selecciona como una cepa de hibridoma productora de anticuerpos monoclonales anti-HER3.

(g) Preparación de anticuerpo monoclonal mediante cultivo de hibridoma

Cultivando el hibridoma seleccionado de este modo, puede obtenerse eficientemente un anticuerpo monoclonal. Sin embargo, antes del cultivo, se prefiere realizar la detección de un hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal diana.

En dicha detección, puede emplearse un procedimiento conocido.

La medición del título de anticuerpos en la invención puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, un procedimiento ELISA explicado en el artículo (b) descrito anteriormente.

El hibridoma obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente puede almacenarse en un estado congelado en nitrógeno líquido o en un congelador a -80 °C o menos.

Después de completar la clonación, el medio se cambia de un medio HT a un medio normal y se cultiva el hibridoma.

El cultivo a gran escala se realiza mediante cultivo de rotación usando un frasco de cultivo grande o mediante cultivo giratorio. Del sobrenadante obtenido por el cultivo a gran escala, puede obtenerse un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la proteína de la invención mediante purificación usando un procedimiento conocido por los expertos en la materia tal como filtración en gel.

Además, el hibridoma se inyecta en la cavidad abdominal de un ratón de la misma cepa que el hibridoma (por ejemplo, la BALB/c anteriormente descrita) o un ratón Nu/Nu para que prolifere el hibridoma, por lo que puede obtenerse la ascitis que contiene una gran cantidad del anticuerpo monoclonal de la invención.

En el caso de que el hibridoma se administrase en la cavidad abdominal, si se administrase un aceite mineral tal como 2,6,10,14-tetrametilpentadecano (pristano) de 3 a 7 días antes, puede obtenerse una mayor cantidad de la ascitis.

Por ejemplo, se inyecta previamente un inmunosupresor en la cavidad abdominal de un ratón de la misma cepa que el hibridoma para inactivar los linfocitos T. 20 días después, se suspenden de 10^6 a 10^7 células de clones de hibridomas en un medio sin suero (0,5 ml) y la suspensión se administra en la cavidad abdominal del ratón. En general, cuando el abdomen se expande y se llena de la ascitis, la ascitis se recoge del ratón. Mediante este procedimiento, el anticuerpo monoclonal puede obtenerse a una concentración que es aproximadamente 100 veces o más superior a la de la solución de cultivo.

El anticuerpo monoclonal obtenido mediante el procedimiento anteriormente descrito puede purificarse mediante un procedimiento descrito en, por ejemplo, Weir, D. M.: *Handbook of Experimental Immunology* Vol. I, II, III, Blackwell Scientific Publications, Oxford (1978).

El anticuerpo monoclonal obtenido de este modo tiene alta especificidad de antígeno para HER3.

(h) Ensayo de anticuerpo monoclonal

El isotipo y la subclase del anticuerpo monoclonal obtenido de este modo pueden determinarse de la siguiente manera.

En primer lugar, los ejemplos del procedimiento de identificación incluyen un procedimiento de Ouchterlony, un procedimiento ELISA y un procedimiento RIA.

Un procedimiento de Ouchterlony es sencillo, pero cuando la concentración del anticuerpo monoclonal es baja, es necesaria una operación de condensación.

Por otro lado, cuando se usa un procedimiento ELISA o un procedimiento RIA, haciendo reaccionar directamente el sobrenadante de cultivo con una fase sólida con antígeno adsorbido y utilizando anticuerpos correspondientes a diversos tipos de isotipos y subclases de inmunoglobulinas como anticuerpos secundarios, pueden identificarse el isotipo y la subclase del anticuerpo monoclonal.

Además, como un procedimiento más sencillo, también puede usarse un kit de identificación disponible en el mercado (por ejemplo, Mouse Typer Kit fabricado por Bio-Rad Laboratories, Inc.) o similares.

Además, la determinación cuantitativa de una proteína puede realizarse mediante el procedimiento de Folin Lowry y un procedimiento de cálculo basado en la absorbancia a 280 nm [1,4 (DO 280) = inmunoglobulina 1 mg/ml].

- 5 Además, incluso cuando el anticuerpo monoclonal se obtiene por separado e independientemente realizando de nuevo las etapas de (a) a (h) en (2), es posible producir un anticuerpo que tenga una actividad citotóxica equivalente a la del anticuerpo anti-HER3. Como ejemplo de un anticuerpo tal, puede ejemplificarse un anticuerpo que se une al mismo epítipo que el anticuerpo anti-HER3. Si un anticuerpo monoclonal recién producido se une a un péptido parcial o una estructura terciaria parcial a la que se une el anticuerpo anti-HER3, puede determinarse que el anticuerpo monoclonal se une al mismo epítipo que el anticuerpo anti-HER3. Además, al confirmar la competencia del anticuerpo monoclonal por la unión del anticuerpo anti-HER3 a HER3 (la unión entre el anticuerpo anti-HER3 y HER3 es interferida por el anticuerpo monoclonal), puede determinarse que el anticuerpo monoclonal se une al mismo epítipo que el anticuerpo anti-HER3 incluso aunque no se haya identificado una secuencia o estructura específica del epítipo. Una vez que se confirma que el epítipo es el mismo, se espera fuertemente que el anticuerpo monoclonal tenga la misma capacidad de unión al antígeno o actividad biológica que el anticuerpo anti-HER3.

(3) Otros anticuerpos

- El anticuerpo de la invención incluye no solo el anticuerpo monoclonal anteriormente descrito contra HER3, sino también un anticuerpo recombinante obtenido por modificación artificial con el fin de disminuir la antigenicidad heteróloga para seres humanos, tales como un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo humano. Estos anticuerpos pueden producirse usando un procedimiento conocido.

- Como el anticuerpo quimérico, puede ejemplificarse un anticuerpo en el cual se obtienen regiones variables y constantes del anticuerpo de diferentes especies, por ejemplo, un anticuerpo quimérico en el cual una región variable de anticuerpo derivada de ratón o rata está conectada a una región constante derivada de seres humanos (véase Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 6851-6855, (1984)).

- Como el anticuerpo humanizado, puede ejemplificarse un anticuerpo obtenido integrando solo una región determinante de complementariedad (CDR) en un anticuerpo derivado de seres humanos (véase Nature (1986) 321, págs. 522-525) y un anticuerpo obtenido injertando una parte de los restos de aminoácidos del marco así como la secuencia de CDR a un anticuerpo humano mediante un procedimiento de injerto de CDR (documento WO 90/07861).

El término "varios" como se usa en el presente documento se refiere a 1 a 10, 1 a 9, 1 a 8, 1 a 7, 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3, o 1 o 2.

- De acuerdo con la presente invención, ha de entenderse, que la secuencia de aminoácidos de la proteína de unión de la invención no se limita a los veinte aminoácidos convencionales (véase Immunology - A Synthesis (2a Edición, E. S. Golub y D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991)). Por ejemplo, los aminoácidos pueden incluir estereoisómeros (por ejemplo, D-aminoácidos) de los veinte aminoácidos convencionales, aminoácidos no naturales tales como aminoácidos alfa, alfa disustituidos, N-alquil aminoácidos, ácido láctico y otros aminoácidos no convencionales. Los ejemplos de aminoácidos no convencionales, que también pueden ser componentes adecuados para la proteína de unión de la invención, incluyen: 4-hidroxiprolina, gamma-carboxiglutamato, épsilon-N,N,N-trimetilisina, épsilon-N-acetililisina, O-fosfoserina, N-acetilserina, N-formilmetionina, 3-metilhistidina, 5-hidroxilisina, sigma-N-metilarginina y otros aminoácidos e iminoácidos similares, por ejemplo, 4-hidroxiprolina.

- Como la sustitución de aminoácidos en la presente memoria descriptiva, se prefiere una sustitución conservativa de aminoácidos. La sustitución conservativa de aminoácidos se refiere a una sustitución que se produce dentro de un grupo de aminoácidos relacionados con las cadenas laterales de aminoácidos. Los grupos de aminoácidos preferidos son como sigue: un grupo ácido (ácido aspártico y ácido glutámico); un grupo básico (lisina, arginina e histidina); un grupo no polar (alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina y triptófano); y una familia polar sin carga (glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina y tirosina). Los grupos de aminoácidos más preferidos son como sigue: un grupo hidroxilo alifático (serina y treonina); un grupo que contiene amida (asparagina y glutamina); un grupo alifático (alanina, valina, leucina e isoleucina); y un grupo aromático (fenilalanina, triptófano y tirosina). Una sustitución de aminoácidos tal se realiza preferentemente dentro de un intervalo que no perjudica las propiedades de una sustancia que tiene la secuencia de aminoácidos original. Cuando las cadenas pesada y ligera del anticuerpo de la presente invención tienen glutamato como el aminoácido N-terminal, puede ciclarse (en forma de piroglutamato). En la presente invención, tal piroglutamato no se diferencia de la glutamina normal en las secuencias de aminoácidos. En las cadenas pesada y ligera del anticuerpo de la presente invención, la cisteína puede estar en forma de cisteinilo. En la presente invención, una forma tal de cisteinilo no se diferencia de la cisteína normal en las secuencias de aminoácidos.

Además, el anticuerpo de la invención incluye un anticuerpo humano que se une al HER3. Un anticuerpo HER3

humano se refiere a un anticuerpo humano que tiene solo una secuencia génica de un anticuerpo derivado de un cromosoma humano. El anticuerpo HER3 humano puede obtenerse mediante un procedimiento usando un ratón productor de anticuerpos humanos que tiene un fragmento de cromosoma humano que comprende los genes de cadena pesada y ligera de un anticuerpo humano (véase Tomizuka, K. y col., *Nature Genetics* (1997) 16, págs. 133-143; Kuroiwa, Y. y col., *Nucl. Acids Res.* (1998) 26, págs. 3447-3448; Yoshida, H. y col., *Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects* vol. 10, pág. 69-73 (Kitagawa, Y., Matuda, T. e Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999; Tomizuka, K. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2000) 97, págs. 722-727, etc.).

Un ratón tal productor de anticuerpos humanos puede crearse específicamente como sigue. Un animal genéticamente modificado en el que se han alterado los loci de genes de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina endógena, y en su lugar, se han introducido loci génicos de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina humana mediante un vector de cromosoma artificial de levadura (YAC) o similar se crea produciendo un animal genomanipulado por desactivación génica y un animal transgénico y apareando estos animales.

Además, de acuerdo con una técnica de ADN recombinante, mediante el uso de ADNc que codifican cada una de dichas cadenas pesadas y cadenas ligeras de un anticuerpo humano, y preferentemente un vector que comprende tales ADNc, se transforman células eucariotas y se cultiva una célula transformante que produce un anticuerpo monoclonal humano recombinante, por lo que el anticuerpo también puede obtenerse del sobrenadante de cultivo.

Aquí, como el hospedador, por ejemplo, pueden usarse células eucariotas, preferentemente células de mamífero tales como células CHO, linfocitos o células de mieloma.

Con respecto a la preparación de un anticuerpo humano, se dan descripciones detalladas en la Publicación Internacional N.º WO 2007/077028.

Además, un procedimiento para obtener un anticuerpo humano derivado de la presentación en fagos seleccionado de una biblioteca de anticuerpos humanos (véase Wormstone, I. M. y col., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. (2002) 43 (7), pág. 2301-2308; Carmen, S. y col., *Briefings in Functional Genomics and Proteomics* (2002), 1 (2), pág. 189-203; Siriwardena, D. y col., *Ophthalmology* (2002) 109 (3), pág. 427-431, etc.) es también conocido.

Por ejemplo, se puede utilizar un procedimiento de presentación en fagos en el que se expresa una región variable de un anticuerpo humano en la superficie de un fago como un anticuerpo de cadena sencilla (scFv) y se selecciona un fago que se une a un antígeno (*Nature Biotechnology* (2005), 23, (9), págs. 1105-1116).

Al analizar el gen del fago seleccionado basándose en la unión a un antígeno, puede determinarse una secuencia de ADN que codifica la región variable de un anticuerpo humano que se une a un antígeno.

Si se determina la secuencia de ADN de scFv que se une a un antígeno, puede obtenerse un anticuerpo humano preparando un vector de expresión que tenga la secuencia e introduciendo el vector en un hospedador adecuado para expresarlo (documentos WO 92/01047, WO 92/20791, WO 93/06213, WO 93/11236, WO 93/19172, WO 95/01438, WO 95/15388; *Annu. Rev. Immunol.* (1994) 12, págs. 433-455; *Nature Biotechnology* (2005) 23 (9), pág. 1105-1116).

Un aspecto de la presente invención se refiere a una proteína aislada que se une a HER3. En una realización de la presente invención, una proteína de unión a HER3 aislada de la invención comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada que comprende: (a) CDRH1 comprendida en la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 o 230, (b) CDRH2 comprendida en la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 o 230 y (c) CDRH3 comprendida en la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 o 230 y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera que comprende: (d) CDRL1 comprendida en la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 o 232, (e) CDRL2 comprendida en la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 o 232 y (f) CDRL3 comprendida en la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 o 232.

La proteína de unión a HER3 aislada de la presente invención preferentemente comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada que comprende (a) CDRH1 que comprende la secuencia de aminoácidos

representada por una seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 236, 251, 252 y 256; (b) CDRH2 que comprende la secuencia de aminoácidos representada por una seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 258, 278, 280 y 282; y (c) CDRH3 que comprende la secuencia de aminoácidos representada por una seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 283, 285, 309, 313 y 315 y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera que comprende (d) CDRL1 que comprende la secuencia de aminoácidos representada por una seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 320, 334, 337 y 340; (e) CDRL2 que comprende la secuencia de aminoácidos representada por una seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 343, 356, 351 y 344; y (f) CDRL3 que comprende la secuencia de aminoácidos representada por una seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 360, 381, 385 y 387.

En otra realización de la presente invención, una proteína de unión aislada de la invención comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 y 230 y/o una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 y 232.

En aún otra realización de la presente invención, una proteína de unión aislada de la invención comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 2 y 4, 6 y 8, 10 y 12, 14 y 16, 18 y 20, 22 y 24, 26 y 28, 30 y 32, 36 y 38, 42 y 44, 46 y 48, 50 y 52, 54 y 56, 60 y 58, 62 y 64, 66 y 68, 70 y 72, 74 y 76, 78 y 82, 80 y 82, 84 y 86, 88 y 90, 92 y 94, 96 y 98, 100 y 102, 104 y 106, 108 y 110, 112 y 114, 116 y 118, 122 y 124, 126 y 128, 130 y 132, 134 y 136, 138 y 140, 142 y 144, 146 y 148, 150 y 152, 154 y 156, 158 y 160, 162 y 164, 166 y 168, 170 y 172, 174 y 176, 178 y 180, 182 y 184, 186 y 188, 190 y 192, 194 y 196, 198 y 200, 202 y 204, 206 y 208, 210 y 212, 214 y 216, 218 y 220, 222 y 224, 226 y 228 o 230 y 232 o, una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada representada por SEQ ID NO: 34, 40, 60, 62 o 120 y una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera representada por SEQ ID NO: 58 o 64, respectivamente.

La proteína de unión a HER3 aislada de la presente invención comprende más preferentemente una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada representada por SEQ ID NO: 42, 54, 70, 92 o 96 y una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera representada por SEQ ID NO: 44, 56, 72, 94 o 98.

Un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 2 y 4 se denomina "U1-39", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 6 y 8 se denomina "U1-40", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 10 y 12 se denomina "U1-38", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 14 y 16 se denomina "U1-41", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 18 y 20 se denomina "U1-42", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 22 y 24 se denomina "U1-43", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 26 y 28 se denomina "U1-44", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 30 y 32 se denomina "U1-45", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 36 y 38 se denomina "U1-47", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 42 y 44 se denomina "U1-49", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 46 y 48 se denomina "U1-50", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 50 y 52 se denomina "U1-51", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 54 y 56 se denomina "U1-53", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 60 y 58 se denomina "U1-55", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 62 y 64 se denomina "U1-57", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una

[illegible]

variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 190 y 192 se denomina "U1-4", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 194 y 196 se denomina "U1-5", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 198 y 200 se denomina "U1-6", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 202 y 204 se denomina "U1-8", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 206 y 208 se denomina "U1-11", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 210 y 212 se denomina "U1-16", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 214 y 216 se denomina "U1-17", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 218 y 220 se denomina "U1-18", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 222 y 224 se denomina "U1-33", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 226 y 228 se denomina "U1-29", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 230 y 232 se denomina "U1-30", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada representada por SEQ ID NO: 34 se denomina "U1-46", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada representada por SEQ ID NO: 40 se denomina "U1-48", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 60 y 58 se denomina "U1-55.1", un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada representada por SEQ ID NO: 120 se denomina "U1-19" y un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 62 y 64 se denomina "U1-57.1". Estos anticuerpos se describen en detalle en los Ejemplos.

La proteína de unión a HER3 aislada de la presente invención comprende incluso más preferentemente una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 42 y 44, respectivamente, una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 54 y 56, respectivamente, una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 70 y 72, respectivamente, una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 92 y 94, respectivamente, o una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera representada por SEQ ID NO: 96 y 98, respectivamente, y aún incluso más preferentemente, las proteínas de unión a HER3 son U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 o U1-9, que son un anticuerpo anti-HER3.

[Comp. químico 14]

Listado de Secuencias

Anticuerpo U1-39

1 ADN de cadena pesada:

```
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGATCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGGTTCACCGTCAGTAGCAACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGATTGGGTCTCAGTTATTTATAGCGGTGGTAGCACATACTACGCA
GACTCCGTGAAGGGCCGATTCAACATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCAGTGG
CTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCAACCGTCTCCTCA
```

2 Proteína de cadena pesada:

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLDWVSVIYSGGSTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQWLDVWGQGT TTVTVSS

3 ADN de cadena ligera:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCAAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAAC TATTTGGATTGG
TACCTGCAGAGGCCAGGGCAGTCTCCACAAC TCTGTTCTATTTGGGTTTTCATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTT CAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCAGGCAAGCTCTACAAACTCCG
CTCACTTTCCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

4 Proteína de cadena ligera:

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHNSGYNLYLDWYLQRPQGSPQLLFYLG FHRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCRQALQTPLTFGGGT KVEIK

5

Anticuerpo U1-40

5 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTCCAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
AGGGAAC TGGAACTTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

6 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYSSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRELELYYYYGMVDVWGQGT
TVTS

10

7 ADN de cadena ligera:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAAC TATTTGGATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTT CAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCG
CTCACTTTCCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

8 Proteína de cadena ligera:

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNLYLDWYLQKPGQSPQLLIYLG SNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQALQTPLTFGGGT KVEIK

15

Anticuerpo U1-38

9 ADN de cadena pesada:

CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTG
ACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGT
CAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGACTGGCTTGCACTCATTTATTGGAATGATGATAAGCGC

TACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTG
GTCCTTACAATGACCAACATGGATCTTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGTACACAGA
GACGAAGTTCGAGGGTTTGAATACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

10 Proteína de cadena pesada:

QITLKESGPTLVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKALDWLALIYWNDDKR
YSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDLVDATYYCVHRDEVRFDYWGQGLVTVSS

11 ADN de cadena ligera:

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGATACACCTACTTGCATTGG
TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTTATTTATAAGGTTTCTAACTGGGAC
TCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTACACTGAAAATC
AGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTGCACACTGGCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

5

12 Proteína de cadena ligera:

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGYTYLHWFQQRPGQSPRRLIYKVSND
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGAHWPITFCQGTGLEIK

Anticuerpo U1-41

13 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGGTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCGAGAGAT
CGGGAACCTGAGGGTTACTCCAATACTACGGTGTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

10

14 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISGGYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARDRELEGYSNYYGVVDVWGQGT
VTVS

15 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGCCATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGAATAATAGTCTCCCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

16 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQAISNYLWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQNNSLPITFGQGRLEIK

Anticuerpo UI-42

5 17 ADN de cadena pesada:

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGAGTCTCTGAAGATC
TCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATG
CCCGGGAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATAACAGATA C
AGCCCCCTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTAC
CTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATGAA
AACTACGGTGACTACA ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

18 Proteína de cadena pesada:

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIPGDS DTRY
SPSFQGGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYICARHENYGDYNYWGQGT LVTVSS

19 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTCGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCTTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCACTTTACTGCTGTCAACAGAGTAACGGTTCCCGCTCACTTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

10

20 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIRSYLWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTDFTLTISLQPEDFALYCCQQSNGSPLTFGGGKVEIK

Anticuerpo U1-43

21 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGCTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAGGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
AGAGAGAGAGAGTGGGATGATTACGGTGACCCCCAAGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTC

15

22 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYSGSTY
YNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDREWDYDGPQGMVWGQG
TTVTVS

23 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTACATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCCATGCTGCATCCAGTTTACAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAACCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCCAA

24 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLHWYQQKPGKAPKLLIHAASSLQSGVPS
RFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSNPLTFGGGTKEVIQ

5

Anticuerpo U1-44

25 ADN de cadena pesada:

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAGCCCGGGAGTCTCTGAAGATC
TCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATG
CCCGGGAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTGGCCTGGTGAATCTGATACCATATAC
AGCCCGTCTTCCAAGGCCAGGTCAACATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCAGCTAC
CTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATGAA
AACTACGGTGACTACAATACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAACGCTCTCTCA

26 Proteína de cadena pesada:

EVQLVQSGAEVKKPGESLTKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIWPGDSDTIY
SPSFQGGVITISADKSIATYLAQWSSSLKASDTAMYYCARHENYGDYNYWGQGLVTVSS

10

27 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTCGAAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCG
GGGAATGCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCACTTTACTACTGTCAACAGAGTATCAGTTCCCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

28 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGNAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTDFTLTISLQPEDFALYYCQSISSPLTFGGGTKEIK

15

Anticuerpo (U1-45)

29 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTACCAGTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCC
ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTGACACTGGCTAT
GCACAGGTGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCTGGAACACCTCCATAAGCACAGCCTAC
ATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATTTGGG
GATCTCCCGTATGACTACAGTTACTACGAATGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTG
GTCACCGTCTCCTC

30 Proteína de cadena pesada:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQATGQGLEWMGMNPNNSGDTGY
AQVFQGRVTMTWNTSISTAYMELSSLRSEDVAVYYCARFGDLPYDYSYIEWFDPWGQGT
LTVS

31 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGCCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAGACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCAGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGCTCACTTTGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

5

32 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQRRPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGGGTKVEIK

Anticuerpo (U1-46)

33 ADN de cadena pesada:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTC
ACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAAGTGGATCAGG
CAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTAT
AATGATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAAC
CAGTTCTCCCTGCAGCTGAAGTCTGTGACTCCCAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCA
AGAGATCTCTACGATTTTGGAGTGGTTATCCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGC
CAAGGGACACGGTCACCGTCTCCTC

10

34 Proteína de cadena pesada:

QVQLQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWY
NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDLYDFWSGYPYYGMDVWG
QGTVTVTS

Anticuerpo UI-47

35 ADN de cadena pesada:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTC
ACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAAGTGGATCAGG
CAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTAT
AATGATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAAC
CAGTTCTCCCTGCAGCTGAAGTCTGTGACTCCCAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCA
AGAGATTACTATGGTTCGGGGAGTTTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAA
GGGACCACGGTCACCGTCTCCTC

15

36 Proteína de cadena pesada:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWY

NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDYYGSGSFYYYYGMDVWGQ
GTTVTVS

37 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCAAGGTCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

38 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKVLIIYAASNLSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPRTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-48

39 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCC
GCCGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCATATCTATACCAGTGGGAGCACCAACTACAAC
CCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATGTCACTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTG
AAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGCGATT
TTTGGAGTGGGCCCCCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC
ACCGTCTCCTC

40 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPAKGLEWIGHIYTSGSTNYN
PSLKSRTVMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREAIFGVGPYYYYGMDVWGQGTTV
TVS

Anticuerpo U1-49

41 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCCACAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAATATTGGTGGCACAACTGT
GCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGA
CGGTATAGCAGCAGCTGGTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTC

42 Proteína de cadena pesada:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNIGGTNC
AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARGGRYSSWSYYYYGMDVWGQGT
TVTVS

43 ADN de cadena ligera:

GATATTCTGATGACCCAGACTCCACTCTCTCTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAAGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCTTAGTGATGGAGGGACCTATTTGTATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGCCAGCCTCCACAGCTCCTGATCTATGAAGTTTCCAACCGGTTT
TCTGGAGTGGCAGATAGGTTTCACTGGCAGCGGGTCAGGGACAGATTTACACTGAAAATC
AGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAAGTATGCAGCTTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAAATTTAA

44 Proteína de cadena ligera:

DILMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLLLSDGGTYLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNR
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSMQLPITFGQGRLEIK

Anticuerpo U1-50

45 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACC AAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGG
GGGGACAGTAAC TACGAGGATTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTC

5

46 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTN
YNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDSNYEDY YYYGMDVWGQG
TTVTVS

47 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCATCTATTTACATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCTCTTGATCTCTGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCGTCA
AGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGAACTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACACTTCCCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

10

48 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSI SIYLHWYQKPGKAPKLLISAASSLQSGVPS
RFGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQSYTSPITFGQGRLEIK

49 Anticuerpo U1-51

ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCC
CCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACC AAC TACAAC
CCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGCACCAGTTCTCCCTG
AAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTGAGT
TACTATGATAGTAGTGGTTATTACTTATACTACTACGCTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTC

15

50 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYN
PSLKS RVTISVDTSKHQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSSYYDSSGYYLYYYAMDVWGQG
TTVTVS

51 ADN de cadena ligera:

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACC
ATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT
TGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCTGGGCATCTACCCGG
GAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACC
ATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATACTACT
CCTCTCACTTTCCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

52 Proteína de cadena ligera:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTR
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYVTPPLTFPGTKVDIK

Anticuerpo U1-53

5 53 ADN de cadena pesada:

GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTATCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTAGTACCATATACTAC
GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCAACATCTCCAGAGACAATGCCAAGAAGTCACTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAGG

GGTGACTTCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

54 Proteína de cadena pesada:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSTIYY
ADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWQGQTMVTVSS

55 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTGAAATGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCAACATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATPGCAACATATACTGTCAACAGTGTGAAAAATTTCCCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAA

10

56 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYNCQQCENFPITFGQGRLEIK

Anticuerpo U1-55

57 ADN de cadena ligera:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAAGTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTCACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTATTGCATGCAGGCTCTACAACTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAA

15

58 Proteína de cadena ligera:

DIVMTQSPPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLYSNGYKYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPITFGQGRLEIK

Anticuerpo (U1-55.1)

59 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAAGTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCAATTACAGTGGGAGACCAAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
CGAGAACTGGAACCTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

60 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWNWIRQPPGKLEWIGYINYSGSTN
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRELELYYYYYGMDVWGQGT
VTVS

5 Anticuerpo (U1-57)
61 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCTGAGACCCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAAGTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCAATTACAGTGGGAGACCAAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
CGAGAACTGGAACCTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

62 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWNWIRQPPGKLEWIGYINYSGSTN
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRELELYYYYYGMDVWGQGT

10 Anticuerpo U1-57.1
63 ADN de cadena ligera:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAAGTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCATGATCTATTTGGGTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTATTGCATGCAGGCTCTACAACTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

64 Proteína de cadena ligera:

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYKYLDWYLQKPGQSPQLMIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPITFGQGRLEIK

15 Anticuerpo U1-58
65 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTAT
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCAGCT
CGCCTTGACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCAACCGTCTCC
TCA

66 Proteína de cadena pesada:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKNY
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAARLDYGGMDVWGQGTITVTVS
S

67 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCTCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAAACAGCTATTTAAATTGGTTTCAGCAGAAGCCA
GGGAAAGCCCCCTCAGCTCCTGATCTTTGGTGCATCCGGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTTCCCCGCTCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

68 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGRVSIICRASQSINSYLNWFQQKPGKAPQLLIFGASGLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTINSIQPEDFATYYCQQSYSSPLTFGQGTREIK

5

Anticuerpo U1-59

69 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCC
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCAATCATAGTGGGAAGCACCACACTACAAC
CCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGAAACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTG
AAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAAGTGG
ACCTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCTGGTCACTGTCTCCTCA

70 Proteína de cadena pesada:

QVQLQWAGALLKPSSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSNSTNYN
PSLKSRTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSS

10

71 ADN de cadena ligera:

GACATCGAGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACC
ATCAACTGCAGGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAGCAATAGGAAGTACTTAGCT
TGGTACCAGCAGAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTACTGGGCTTCTACCCGG

GAATCCGGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACC
ATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTGAGCAATATTATAGTACT
CCTCGGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

72 Proteína de cadena ligera:

DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKEIK

15

Anticuerpo U1-52

73 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATGGGAACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTGAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGGG
GGAAGTGAACCAATTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

74 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKLEWMGNIYYSGSTY
YNPSLKSRTVISVDTSENQFSLKLSVTAADTAVYYCARGGTGTNYYYYYGMDVWGQGT
TVTS

75 ADN de cadena ligera:

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC
CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCTGGGGCACTGGCATCCCA
AACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTGCACTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCAGCTCACTTTCGGC
GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA

5

76 Proteína de cadena ligera:

EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSWATGIP
NRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGSPLTFGGGTKVEIK

Anticuerpo U1-61

77 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGTCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGATGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGAAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
TCCGAGTCCGAGTATAGCAGCTCGTCGAACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTC

10

78 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGVSISSGGYYWSWIRQHPGMGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTVISEDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDSESEYSSSSNYGMDVWGQGT
TVTS

Anticuerpo U1-61.1

79 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGTCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGATGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGAAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
TCCGAGTCCGAGTATAGCAGCTCGTCGAACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC

15

ACGGTCACCGTCTCCTC

80 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGVSISSGGYIWSWIRQHPGMGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISEDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSESEYSSSSNYGMDVWGQGT
TVTVS

81 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAATCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCACTGGCAGTGTATCTGGGACAGATTTACCCCTCACCGTCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAACCCGCTCACTTTCCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

82 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRIITITCRASQTISSTYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQGGVPS
RFSGSVSGTDFTLTVSSLPEDFATYYCQQSYSNPLTFGGGTKVEIK

Anticuerpo U1-62 (2.9.1)

83 ADN de cadena pesada:

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATC
TCCTGTAAGGGTCTCGATACAGTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATG
CCCGGGAAAGCCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGAATCTGATACCAGATAC
AGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTACCATGTACCCGACAAGTCCATCAGTACCGCCTAC
CTGCAGCTGAGCAGCCATGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACAGAT
GGCTGGAAACTACGTACATCACGGGTGATCGAGACGTCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC
ACCGTCTCCTC

84 Proteína de cadena pesada:

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDFRY
SPSFQGGVMTSADKSIISTAYLQLSSHEGLGHRHVLCEFDGWKLRTSRVIETSWGQGTTV
TVS

85 ADN de cadena ligera:

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC
CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTATCAGCATCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA
GACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTACGACAGTATGGTAGCTCACCGTGCAGTTTGGC
CAGGGGACCAAACTGGAGATCAAA

86 Proteína de cadena ligera:

EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSVISYIYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPCSFQGQTKLEIK

Anticuerpo UI-2

87 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAAACCGTCCCTCAGGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

88 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLLVTV
SS

89 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTAGGCTGGTATCAGCAGATACCT
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATCACTCTCACAATCAACAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTTCGCCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

90 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQIPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTINSLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-7

91 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

92 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLLVTV
SS

93 ADN de cadena ligera:

GACTTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTGAAATGATTAGGCTGGTATCGGCAGAAACCT
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGCCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

94 Proteína de cadena ligera:

DFQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNDLGWYRQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-9

95 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAATAGACACGTCTAAGAACAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTGGAAATGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

96 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRLTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWNGYFDYWGQGTLLTV
SS

97 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCGGCAGAAACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT

GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

5 98 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWYRQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-10

99 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTACACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGACTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCA
GATTACGATTTTGGAGTGGTTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

10 100 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPTQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLLTV
SS

101 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAATTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

102 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

15

Anticuerpo UI-12

103 ADN de cadena pesada

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGTTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

104 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
SS

105 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAATTACCCGTGGACGTTCCGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAA

106 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

5

Anticuerpo U1-13

107 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAG
GACGACGGTATGGACGTCTGGGCCCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

108 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDGMDVWGQGTITVTVSS

10

109 ADN de cadena ligera:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATTTCTCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGAATGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCCCCACAGTTCATGATTTATTTGGGGTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAACTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

110 Proteína de cadena ligera:

DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSHNGYNYLEWYLQKPGQSPQFMIIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPITFGQGRLEIK

15

Anticuerpo U1-14

111 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGTACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACCATTTTGGAGTGGTTATTTTACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

112 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQYPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGT LVTV
SS

113 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATACTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

5 114 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYYCLQHNTYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo UI-15

115 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACCAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC

TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
GGGGACGTGGATACAGCTATGGTCGATGCTTTTCATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC
ACCGTCTCCTCA

10 116 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSVSSGGYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTN
YNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGDVDTAMVDAFDIWGQGT MV
TVSS

117 ADN de cadena ligera:

GAAATTGTATTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC
CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTTTAAGCGGCAACTACTAGCCTGGTACCAGCAGAAG
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCATCATCTGTGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA
GACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCACAAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCACTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGATAGGTCACCGCTCACTTTCGGC
GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

118 Proteína de cadena ligera:

EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSLSGNYLAWYQQKPGQAPRLIICGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGGTKVEIK

15

Anticuerpo U1-19

119 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGA
GATTACGATTTTGGAGTGGAGAGTTTGAATACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTC
TCCTCA

120 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGDYDFWSGEFDYWGQGLTVTV
SS

Anticuerpo UI-20

5 121 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATGACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
CAGGGGACAGGACGATACAGCTATGGTTACGGCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGC
CAAGGGACCAAGGTCACCGTCTCCTC

122 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYDSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARDQGDGYSGYGYVYGMVWG
OGTTVTVS

123 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAACTCCTGATCTACGTTGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA
AGGTTCAAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTGTGATAATCTCCCTCTCACTTTGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

10

124 Proteína de cadena ligera:

124 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASNLETGVPS
RFGSGSGTDFTFTISSLPEDIAITYYCQQCDNLPITFGGGTKVEIK

Anticuerpo U1-21

15 125 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTTGAATACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTC
TCCTC

126 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLTVTV
S

127 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCGGCAGAAACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

128 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNDLGWYRQKPGKAPKRLIYAASRLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

5

Anticuerpo U1-22

129 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

130 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWQGTLLTV
SS

10

131 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAATGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

132 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQNGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-23 Anticuerpo U1-23

15

133 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTC
TCCTC

134 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWQGILTV
S

135 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATTTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

136 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

5 Anticuerpo U1-24

137 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGCTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGTTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGGAATGGTTATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

138 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTVITSDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWNGYFDYWGQGLTVTV
SS

10

139 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTATTACTGTCTACAGCATAATAATTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

140 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-25

15

141 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC

TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAGTGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

142 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
SS

143 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAATGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCAGTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

5

144 Proteína de cadena ligera:

DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQNGVPS
RFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-26

145 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGTACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGGGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAGTGTTATTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTC

10

146 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQYPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
S

147 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCAGTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

15

148 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVCDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-27

149 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGTACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGGGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTC

150 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQYPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDFWGQGLVTV
S

151 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

5

152 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-28

153 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTTGACTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

10

154 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDSWGQGLVTV
SS

155 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGATACCT
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

15

156 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQIPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-31

157 ADN de cadena pesada:

CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAACTATGGTATCAGCTGGGTGCGGCAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACGATGGTTACAGAACTAT
GCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGACCACTGCCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGTT
CAAGACTACGGTGACTACGACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

158 Proteína de cadena pesada:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYDGYRNY
AOKLQGRVTMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDVQDYGDYDFDYWGQGLTVTV
SS

159 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC

ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAACCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGATTTCAGGGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTCCTAATTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

5

160 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPS
RFRGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPIITFGQGRLEIK

Anticuerpo U1-32

161 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTTACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGACCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
GCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

10

162 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPLQLTSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGTTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFALKLNSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLTVTV
SS

163 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAGGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTCAGCGCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCTCTCTCACAATCTCCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

15

164 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAGQGIRNDLGWYQQKPGKAPQRLIYAASSLQSGVPS
RFRGSGSGTEFSLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo UI-35

165 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATATATTAGTAGTAGTGGTAATAACATATACCAC
GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGAGA
TATAGTGGCTACGACGACCCGTGATGGTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC
GTCTCTTCA

166 Proteína de cadena pesada:

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNNIYH
ADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGYDDPDGFDIWGQGTMTV
VSS

5

167 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAGTTGGTTTCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCCACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCTTCA
AGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGATAATCCCCGTGCAGTTTGGCCAG
GGGACCAAGCTGGAGATCAAA

168 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDISNYLSWFQQKPGKAPKLLIHDAENLETGPVS
RFGSGSGTDFTFTTISLQPEDIAITYCQQYDNPFCFSGQGTKEIK

10

Anticuerpo U1-36

169 ADN de cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTTATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGACCACCTAC
TACAATCCGTCCTTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAACTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAGTGGTCACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

170 Proteína de cadena pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGYIYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYSGTTY
YNPSFKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGHFDYWGQGTLPV
SS

15

171 ADN de cadena ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCATCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCCGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

172 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIKNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-37

173 ADN de cadena pesada:

CAGGTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGACTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACGATGGTCACACAACTAT
GCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACACAGACACATCCACGAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACCCC
CATGACTACAGTAACCTACGAGGCTTTTGAATTCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTC
TCCTC

5

174 Proteína de cadena pesada:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYDGHNTY
AQKLQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDPHDYSNIEAFDFWGQGLVTV
S

175 ADN de cadena ligera

atgaggtcccttgcctcagctcctggggctcctgctactctggctccgaggtgccagatgtg
acatccagatgacccagctctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcacccat
cacttgccgggcaagtcagagcattagcagttatttaaattgggtatcagcagaaaccaggg
aaagcccctaacctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggggtcccatcaagat
tcagtgagcagtggtatctgggacagatttcactctcaccatcagcagctctgcaacctgaaga
ttttgcaacttactactgtcaacagagttacagtacccccatcaccttcggccaagggaca
cgactggagattaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatg
agcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgtgcctgctgaataacttctatccagaga
ggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc

10

176 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQSYSPITFGQGRLEIK

Anticuerpo U1-34

177 ADN de cadena pesada:

accatggactggacctggaggggtccttttcttgggtggcagcagcaacaggtgcccactccca
gggtcagctgggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggtctcct
gcaaggcttctgggttacacctttaccaactatgggtatcagctgggtgaggcagggcctgga
caagggcttgagtggtatgggatggatcagcgttacgatgggttacagaaactatgcacagaa
gctccagggcagagtcacccatgaccacagacacatccacgaccactgcctacatggagctga
ggagcctgagatctgacgacacggcctgttattactgtgagagagatgttcaagactacgggt
gactacgactactttgactactggggccagggaaacctgggtcaccgtctcctcagcttccac
caagggcccatccgtcttccccctgggtgcctgctccaggagcacctccgagagcacagccg
ccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccg

15

178 Proteína de cadena pesada

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYDGYRNYA
QKLQGRVTMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDVQDYGDYDFDYWGQGLVTVSS

179 ADN de cadena ligera:

cagctcctggggctcctgctactctgggtccgaggtgccagatgtgacatccagatgaccc
agtctccatccctccctgtotgcatctgtaggagacagagtaccatcacttgccgggcaag
tcagagcattagcagttatttaaattgggtatcagcagaaaccagggaagccctaacctc
ctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggtcccatcaagattcagtggcagtggtat
ctgggacagatttcactctcaccatcagcagcttgcaacctgaagattttgcaacttacta
ctgtcaacagagttacagtacccccatcaccttcggccaaggacacgactggagattaaa
cgaactgtggctgcaccatctgtcttcactctcccgccatctgatgagcagttgaaatctg
gaactgcctctgttggctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg
gaaggtggataaacgcc

180 Proteína de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPITFGQGRLEIK

5

Anticuerpo U1-1

181 ADN de cadena pesada:

catctgtgggtctctcctcctgctgggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagc
tgcaggagtgcggcccaggactgggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgt
ctctgggtggctccatcaacagtgggtgattactactggagctggatccgccagcaccagg
aagggcctggagtggattgggtacatctattacagtgggagcactactacaaccogtccc
tcaagagtcgagttaccatatcagtagacagctctaagaaccagttctccctgaagctgag
ctctgtgactgcgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagcagattacgatttttg
agtggttactttgactactggggccagggaaccctgggtcacctgtcctcagcctccacca
agggcccatcgggtcttccccctggcacccctcctccaagagcacctctgggggcacaacggc
cctgg

182 Proteína de cadena pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSINSGDYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWQGTLVTVSS

10

183 ADN de cadena ligera:

atgagggctccctgctcagctcctggggctcctgctgctctgggtcccaggtgccaggtgtga
catccagatgacccagctctccatccctccctgtctgcatctgtaggagacagagtaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagaaatgattlaggctgggtatcagcagaaaccaggga
gcccctaagcgctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggtcccatcaaggttcag
cggcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatagttaccctggagcttcggccaagggaaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcactctcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttggctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtgggaaggtggataaacgc

184 Proteína de cadena ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIKNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-3

15

185 ADN de cadena pesada:

tggtttcttccctctgctgggtggcagctcccagatgggtccctgtcccaggtgcagctgcagga
gtcggggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtg
gctccatcagcagtggtggttactactggagctggatccgccagcaccaggaaggccctg
gagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaaccctgtccctcaagagtcg
agttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggccgtgtattactgtgagagagatggctatgatagtagtggttattaccac
ggctactttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaaggg
cc

186 Proteína de cadena pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGYDSSGGYYHGYFDYWGQGLVT
VSS

5 187 ADN de cadena ligera:
H3_130_1N1K

caggtcttcttctctgttctctggatctctggtgcctacggggacatcgtgatgacc
agtctccagactccctggctgtgtctctgggcgagagggccaccatcaactgcaagtccag
ccagagtgtttatacagctccaacaataagaactacttagcttgggtaccagcagaaacca
ggacagcctcctaagctgctcatttactgggcactctaccgggaatccgggggtccctgacc
gattcagtggtcagcgggtctgggacagatttactctcaccatcagcagcctgcaggtga
agatgtggcagtttattactgtcagcaatattatagtagtccgtcactttcggcggaggg
accaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctg
atgagcagttgaaatctggaactgcctctgttctgtgtgcctgctgaataacttctatcccag
agagggccaaagtacagtgggaaggtggataacgc

188 Proteína de cadena ligera:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRE
SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSTPLTFGGGTKVEIK

10 Anticuerpo U1-4
H3-133_1N1G1
189 ADN de cadena pesada

ctgtgggtcttccctcctgctggtggcagctcccagatgggtccctgtcccaggtgcagctgca
ggagtccggggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctg
gtggctccatcagtagtggtgattactactggagctggatccgccagcaccaggaaggcc
ctggagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaaccctgtccctcaagag
tcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagttgagctctgtga
ctgccgcggacacggccgtgtattactgtgagagagccgattacgatttttgagtggttat
tttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcccac
ggtcttccctcctggcaccctc

190 Proteína de cadena pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTVSS

15 191 ADN de cadena ligera
H3 133 1N1K

gtgcccgctcagcgccctggggctcctgctgctctgggttcccagggtgccagggtgtgacatcc
agatgacccaggtctccatccctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttg
ccgggcaagtcaggggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaaccaggggaaagcc
cctaagcgccctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggggtcccatcaagggttcagcg
gcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttgc
aacttattactgtctacagcataataattacccgtggacgttcggccaagggaaccaagggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcattctcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactg

192 Proteína de cadena ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

5 Anticuerpo UI-5
193 ADN de cadena pesada:
H3_138_1N1G1

tgggtcttcccttctgctgggtggcagctcccagatgggtcctgtcccagggtgcagctgcagga
gtcggggccaggactgggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctgggtg
gtccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcaccaggggaagggcctg
gagtggtattgggtacatctattacagtgggagcaccactacaaccgctccctcaagagtcg
agtaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggccgtgtatttctgtgcgagagccgattacgatttttgagtggttatttt
gactactggggccagggaaccctgggtaccgctctcctcagcctccaccaaggcc

194 Proteína de cadena pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYN
PSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDYWQGTLVTVSS

10 195 ADN de cadena ligera:
H3_138_1N1K

atgaggggtcccgctcagctcctggggctcctgctgctctgggttcccagggtgccagggtgtga
catccagatgacccagctctccatccctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcaggggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaaccaggggaaa

gcccctaagcgccctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggggtcccatcaagggttcag
cggcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataataacttaccggtggacgttcggccaagggaaccaagggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcattctcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtgggaaggtggataacgc

196 Proteína de cadena ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNTYPWTFGQGTKVEIK

15 Anticuerpo U1-6
197 ADN de cadena pesada:
H3 162 1N1G1

tggttcttctctctgctgggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagga
gtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctgggtg
gctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcaccaggggaaggcctg
gagtggaattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaaccctccctcaagagtcg
agtaccatatcagtagacacgtctaaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggccgtgtatttctgtgagagacgattacgatttttggaatggttatttt
gactactggggccagggaaccctgggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcc

198 Proteína de cadena pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARADYDFWNGYFDYWGGQTLVTV
SS

5

199 ADN de cadena ligera:
H3_162_1N1K

atgaggggtcccgctcagctcctgggggtcctgtctgtctgtggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgaccagctctccatcctccctgtctgcatctgttaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaaccaggga
gcccctaagcgctgatctatgtctgttccagtttgcaaagtgggtcccatcaaggttcag
cggcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatacttaccggtggacgttcggccaagggaaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgctgtgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtgggaaggtggataacgcc

200 Proteína de cadena ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYYCLQHNTYFPWTFGQGTKVEIK

10

Anticuerpo U1-8
201 ADN de cadena pesada:
H3_174_1N1G1

ttggtggcagcagctacaggcaccacgcccaggtccagctggtacagctctggggctgaggt
gaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaaggtttccggatacaccctcactgaat
tatccatgtactgggtgagcagggctcctggaaaagggttgagtggtgggaggttttgat

cctgaagatggtgaaacaatctacgcacagaagtccagggcagagtcaccatgaccagga
cacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtgt
attactgtgcaactgggtggaactacgtcttgaactacggggccagggaaccctgggtcacc
gtctcctcagcctccaccaagggcc

202 Proteína de cadena pesada

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMYWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYA
QKFQGRVTMTEDTSTDYAMELSSLRSEDTAVYYCATGWNVYFDYWGGQTLVTVSS

15

203 ADN de cadena ligera:
H3_174_1N1K

ggatccagtgaggatattgtgatgactcagtcctccactctccctgcccgtcacccctggaga
gccggcctccatctcctgcagggtccagtcagagcctcctgcataagtaattggatacaactatt
tggattggtacctgcagaagccagggcagtcctccacagctcctgatctatttggattctcat
cgggcctccgggggtccctgacagggttcagtgccagtggtatcaggcacagattttacactgaa
aatcagcagagtgagggtgaggatgttgggggtttattactgcattgcaagctctacaaactc
cgctcacttttcggcgaggaggaccaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtc
ttcatcttcccgccat

204 Proteína de cadena ligera

DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLDHRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK

5 Anticuerpo U1-11
205 ADN de cadena pesada:
H3_178_1N1G1

tggttcttctccttctgctgggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagga
gtcggggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtg
gtcccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcaccaggggaagggcctg
gagtggtattgggtacatctattacagtgaggagcactactacaaccgctccctcaagagtcg
agttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggccgtgtatttctgtgagagccgattacgatttttggagtggttatttt
gactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaaggggcccatcgag
tcttccccctgg

206 Proteína de cadena pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDYWGQGLTVT
SS

10 207 ADN de cadena ligera:
H3_178_1N1K

atgaggggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtg
acatccagatgacccagctcctcatcctccctgtctgcattctgtaggagacagagtcacat
cacttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaaccaggg
aaagccccctaagcgccctgatctatgctgcattccagtttgcaaagtgggggtcccatcaaggt
tcagcggcagtggtatctgggacaaaattcactctcactatcagcagcctgcagcctgaaga
ttttgcaacttattactgtctacagcataatacttaccgctggacgttcggccaagggacc
aaggtggaaatcagacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatg
agcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaga
ggccaaagtagcagtggaaggtggataacgcc

208 Proteína de cadena ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLSQSGVP
SRFSGSGSGTKFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNTYPWTFGGGTKVEIR

15 Anticuerpo U1-16
209 ADN de cadena pesada:
H3_221_1N1G1

accatgaaacatctgtggttcttctctctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtccc
aggtgcagctgcaggagtcgggccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcac
ctgcactgtctctggtggctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccag
cacccaggaaggccctggagtggttgggtacatctattacagtgaggagcacctactaca
accgctccctcaagagtcgagttaccatatcagtagacacgtctaaagaaccagttctccct
gaagctgagctctgtgactgcccgggacacggccgtgtattactgtgcgagagcggattac
gatttttggagtggttattttgactactggggccagggaatcctggtcaccgtctcctcag
cctccaccaaggggcccatcgggtcttccccctggcaccctcctccaagaacacctctggggg
cacagcggccctgggctgctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcctgg
aactcaggcgcctg

210 Proteína de cadena pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGGILVTVSS

211 ADN de cadena ligera:

5 H3_221_1N1K

atgaggggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccagggtgccaggtgt
gacatccagatgacccagctctccatcctccctgctgcatctgtaggagacagagtcacc
atcacttgccggggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaacca
gggaaagcccccataagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatca
aggttcagcggcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcct
gaagattttgcaacttattactgtctacagcataatagttaccggtggacggttcggccaa
gggaccaaggtggaaatcaaacgaactgtggtgcaccatctgtcttcatcttcccgcga
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgctgctgaataacttctat
cccagagaggccaaagtacagtggaagggtggataacgcc

212 Proteína de cadena ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-17

10 213 ADN de cadena pesada:
H3_224_1N1G1

tggttcttctctctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccagggtgcagctgcagg
agtccgggccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctgg
tggtcccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcaccaggggaagggc
ctggagtggttggatacatctattacagtgaggagcacctactacaattcgtccctcaaga
gtcgagttaccatatcagtagacacgtctaaagaaccagttctccctgaagctgagctctgt
gactgcccgggacacggccgtgtattactgtgcgagagcggattacgatttttggagtggt
tattttgactactggggccagggaaccctgggtcaccgtctcctcagcctccaccaaggggc
catcg

214 Proteína de cadena pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGGTLVTVSS

15 215 ADN de cadena ligera:
H3_224_1N1K

ggtgccagggtgtgacatccagatgacccagtcctccatccctcctgtctgcatctgtaggag
acagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctgggtatca
gcagaaacctgggaaagccccctaagcgccctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggg
gtcccatcaagggttcagcggcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcc
tgagcctgaagattttgcaacttattactgtctacagcacaatagttaccctgggacgtt
cggccaagggaaccaagggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttc
ccgcca

216 Proteína de cadena ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

5 Anticuerpo U1-18
217 ADN de cadena pesada:
H3_227_1N1G1

aggcttcttctctctgtctgggtggcagctcccagatgggtcctgtcccagggtgcagctgcagg
agtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcactgcatgtctctgg
tggtccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcaccagggaagggc
ctggagtggtattggatacatctattacagtgaggacactactacaaccgctccctcaaga
gtcgagttaccatatacagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgt
gactgccgcgggacacggccgtgtattactgtgcgagagccgattacgatttttggagtggt
tattttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcc
catcgggtcttccctcctggcaccctcctccaagagcacctctgggggacagcggccctggg
ctgcctggtcaaggactacttcccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccct

218 Proteína de cadena pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYIWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSTKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLTVTVSS

10 219 ADN de cadena ligera:
H3_227_1N1K

atgaggggtccccgctcagctcctggggctcctgtctgtctgtggttcccagggtgccagggtgtga
catccagatgacccagtcctccatccctcctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaaccaggga
gccccctaagcgccctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggggtcccatcaagggtcag
cggcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatagttaccctgggacgttcggccaagggaaccaagggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccggcatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtggaagggtggataacg

220 Proteína de cadena ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

15 Anticuerpo U133
221 ADN de cadena pesada:
H4_14_1N1G4

ctgtgggttcttctctctgctgggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgc
aggagtcggggcccaggactgggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctc
tgggtggctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcaccaggggaag
ggcctggagtggtattgggtacatctattacagtggtgagcacctactacaaccgctccctca
agagtcgagttaccatgtcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctc
tgtgactgcccgccgacacggcgtgtattactgtgcgagagccgattacgatttttgaggt
ggtcactttgactgctggggccagggaaccctgggtcacctgtctcctcagcttcaccaagg
gccccatccgtcttcccc

222 Proteína de cadena pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGHFDCWGQGTLLTVSS

5

223 ADN de cadena ligera:
H4_14_1N1K

atgaggggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctgggtcccaggtgccaggtgtga
catccagatgacccagctctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgcggggcaagtcagggcattagagatgatttaggctgggtatcagcagaaaccagggaaa
gccccaaagcgctgatctatgctgaatccagtttgcaaagtgggtcccatcaaggttcag
cggcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcatcatagttaccctggagcttcggccaagggaaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcc

224 Proteína de cadena ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRDDLGWYQQKPGKAPKRLIYAESSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHHSYPWTFGQGTKVEIK

10

Anticuerpo U1-29
225 ADN de cadena pesada:
H4_107_1N1G4

tggctgagctgggttttccctcgctctcttttaagaggtgtccagtgctcaggtgcagctgg
tggagctctgggggaggcgtgggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcgtc
tggattccaccttcaatagctatgacatgcactgggtccgccaggtccaggcaaggggctg
gagtggttggtcagttatatggtatgatggaagtaataaatactatgcagactccgtgaagg
gccgattcaccatctctagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcct
gagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagaccgcttgtgtactaatgggtgta
tgctatgaagactacggtatggacgtctggggccaagggaaccaggtcaccgtctcctcag
cttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccagagcagcctccgagag
cacagccgcccctgggc

226 Proteína de cadena pesada

QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFNSYDMHWVRQAPGKLEWVAVIWDGSKNYA
DSVXGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLCTNGVCYEDYGMDVWGQGTTV
TVSS

15

227 ADN de cadena ligera:
H4 107 1N1K

atgaggggtccctgctcagctcctggggctcctgctgctctggctctcaggtgccagatgtga
catccagatgacccagttctccatcctccctgtctgcatctgttaggagacagagtcacccatca

cttgccaggcgagtcaggacattagcaactatTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA
gccccctaaggtcctgatctacgatgcacccaatttggaaacaggggtcccatcaaggttcag
tggaagtggatctgggacagattttactttcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttg
caacataattactgtcaacactatgatactctcccgtcactttcggcggaggggaccaaggtg
gagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcactctcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtgg

228 Proteína de cadena ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYDASNLETGVPSR
FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDVATYYCQHYDTLPLTFGGGTKVEIK

5 Anticuerpo U1-30
229 ADN de cadena pesada:
H4_116_1_1N1G4

ggactgtgcaagaacatgaaacacctgtgggttcttccctcctgctgggtggcagctcccagatg
ggcctctgtcccagggtgcagctgcaggagtcggggcccaggactgggtgaagcctttacagaccc
tgtccctcacctgcaactgtctctgtgggtccatcagcagtggtgattactactggagctgg
atccgccagcaccacagggaagggcctggagtggtattgggtacatctattacagtgggaccac
ctactacaaccctgcccctcaagagtcagattaccatatacagtagacacgtctaagaaccagt
tcgccctgaagctgaactctgtgactgcccggacacggccgtgtattactgtgagagacc
gattacgatttttggagtggttattttgactactggggccagggaaccctgggtcacctctc
ctcagcttccaccaagggcccatccgtcttccccctgg

230 Proteína de cadena pesada

QVQLQESGPGLVKPLQLTSLTCTVSGGSISSGDYYSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGTTY
NPSLKSRTISVDTSKNQFALKLNSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLTVTVSS

10 231 ADN de cadena ligera:
H4_116_1_1N1K

atgaggggtccctgctcagctcctggggctcctgctgctctgggtcccagggtgccaggtgtg
acatccagatgacccagttctccatcctcctgtctgcatctgttaggagacagagtcacccat
cacttgccgggaggtcagggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaaccaggg
aaagccccctcagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggggtcccatcaaggt
tcagcggcagtggtatctgggacagaattctctctcacaatctccagcctgcagcctgaaga
ttttgcaacttattactgtctacagcataatagttacccgtggacgttcggccaagggaacc
aaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcactctcccgccatctgatg
agcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaga
ggccaaagtacagtgggaaggtggataacgccttccaatcggg

232 Proteína de cadena ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAGQGIRNDLGWYQQKPGKAPQRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFSLTISSLQPEDFATYYCLOHNSYPWTFGQGTKVEIK

[Comp. químico 15]

5

Lista de secuencias de ODR

Cadenas de anticuerpos	Número Pat:	CDR1	CDR2	CDR3
Pesada	U1-1	GGSSINSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
Pesada	U1-2	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLRS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNGYPWT
Pesada	U1-3	GGSISSGGYFWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	DGYDSSGYYHGYFDY
Ligera		KSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQYYSTPLT
Pesada	U1-4	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLRS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNNYPWT
Pesada	U1-5	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNTYPWT
Pesada	U1-6	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWNGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNTYPWT
Pesada	U1-7	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQDIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
Pesada	U1-8	GYTLTELSMY	GFDPEDGETIYAQKFQG	GWNYVFDY
Ligera		RSSQSLLHSNGYNYLD	LDSHRAS	MQALQTPLT

ES 2 859 648 T3

(continuación)

Cadenas de anticuerpos	Número Pat:	CDR1	CDR2	CDR3
Pesada	U1-9	GGSISSGDYYWS	YIYSGSTYYNPSLRS	ADYDFWNGYFDY
Ligera		RASQDIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
Pesada	U1-10	GGSISSGDYYWS	YIYSGSTYYNPSLRS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNNYPWT
Pesada	U1-11	GGSISSGDYYWS	YIYSGSTYYNPSLRS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNTYPWT
Pesada	U1-12	GGSISSGDYYWS	YIYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNNYPWT
Pesada	U1-13	GGSISSGGYYWS	YIYSGSTYYNPSLKS	EDDGMDV
Ligera		RSSQSLHSHNGYNLYE	LGSNRAS	MQALQTPIT
Pesada	U1-14	GGSISSGDYYWS	YIYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNTYPWT
Pesada	U1-15	GGSVSSGGYYWS	YIYSGSTNYNPSLKS	DGDVDTAMVDAFDI
Ligera		RASQSLSGNYLA	GASSRAT	QQYDRSPLT
Pesada	U1-16	GGSISSGDYWS	YIYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
Pesada	U1-17	GGSISSGDYWS	YIYSGSTYYNSSLKS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
Pesada	U1-18	GGSISSGDYYWS	YIYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
Pesada	U1-19	GGSISSGDYYWS	YIYSGSTYYNPSLKS	GDYDFWSGEFDY
Ligera		secuencia no disponible		
Pesada	U1-20	GGSISSGGYYWS	YIYSGSTYYNPSLKS	DQQQDGYSYGYGYGMDV
Ligera		QASQDISNYLN	VASNLET	QQCDNLPLT
Pesada	U1-21	GGSISSGDYWS	YIYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQDIRNDLG	AASRLQS	LQHNSYPWT
Pesada	U1-22	GGSISSGDYWS	YIYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQN	LQHNSYPWT
Pesada	U1-23	GGSISSGDYYWS	YIYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY

ES 2 859 648 T3

(continuación)

Cadenas de anticuerpos	Número Pat:	CDR1	CDR2	CDR3
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
Pesada	U1-24	GGSISSGDYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWNGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNNYPWT
Pesada	U1-25	GGSISSGDYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQN	LQHNSYPWT
Pesada	U1-26	GGSISSGDYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDF
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNGYPWT
Pesada	U1-27	GGSISSGDYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDF
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNGYPWT
Pesada	U1-28	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDS
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNGYPWT
Pesada	U1-29	GPTFNSYDTFFL	VIWYDGSNKYYADSVKG	DRLCTNGVCYEDYGMDV
Ligera		QASQDISNYLN	DASNLET	QHYDTLPLT
Pesada	U1-30	GGSISSGDYYWS	YIYYSGTTYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RAGQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
Pesada	U1-31	GYTFTNYGIS	WISAYDGYRNYAQXLQG	DVQDYGDYDYFDY
Ligera		RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPIT
Pesada	U1-32	GGSISSGDYYWS	YIYYSGTTYWPSLKS	ADYDFWSGYFDY
Ligera		RAGQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
Pesada	U1-33	GGSISSGDYYWS	YXYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGHFDC
Ligera		RASQGIRDDL	AESSLQS	LQHHSYPWT
Pesada	U1-34	GYTFTNYGIS	WISAYDGYRNYAQKLQG	DVQDYGDYDYFDY
Ligera		RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPIT
Pesada	U1-35	GFTFSDYYMS	YISSGNNIYKADSVKG	ERYSGYDDPDGFDI
Ligera		QASQDISNYLS	DASNLST	QQYDNPPCS
Pesada	U1-36	GGSISSGYYYWS	YIYYSGTTYNPSFKS	ADYDFWSGHFDY
Ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
Pesada	U1-37	GYTPTS YGXS	WISAYCGHTNYAQKLQG	DPHDYSNYEAFDF
Ligera		RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPIT

ES 2 859 648 T3

(continuación)

Cadenas de anticuerpos	Número Pat:	CDR1	CDR2	CDR3
Pesada	U1-38	GFSLSTSGVGVG	LIYWND DKRYSPSLKS	RDEV RGF DY
Ligera		RSSQSLVYSDGYTYLH	KVSNWDS	MQGAHWPIT
Pesada	U1-39	GFTVSSNYMS	VIYSGGSTYYADSVKG	GQWLDV
Ligera		RSSQSLHLSNGYNYLD	LGFHRAS	RQALQTPLT
Pesada	U1-40	GGSISSGGYYWS	YIYSSGSTYYNPSLKS	DRELELYYYYYGMDV
Ligera		RSSQSLLYSNGYNYLD	LGSNRAS	MQALQTPLT
Pesada	U1-41	GGSXSSGGYYWS	YXYYS GSTYYNPSLKS	DRELEGYSNYYGVDV
Ligera		RASQAISNYLN	AASSLQS	QQNNSLPIT
Pesada	U1-42	GYSFTSYWIG	IIPGDS DTRYSPSFQG	HENYGDYNY
Ligera		RASQSIRSYLN	AASSLQS	QQSNGSPLT
Pesada	U1-43	GGSXSSGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLRS	DREREWD DYGDPQGMDV
Ligera		RASQSISSYLH	AASSLQS	QQSYSNPLT
Pesada	U1-44	GYSFTSYWIG	IIPGDS DTIYSPSFQC	HENYGDYNY
Ligera		RASQSIRSYLN	AASSLQS	QQSISSPLT
Pesada	U1-45	GYTFTSYDIN	WMNPNSGDTGYAQVFQG	FGDLPYDYSYEWFD P
Ligera		RASQSISSYLM	AASSLQS	QQSYSTPLT
Pesada	U1-46	GDSVSSNSAAWM	RTYYRSK WYNDYAVSVKS	DLYDFWSGYPYYYYGMDV
Ligera		secuencia no disponible		
Pesada	U1-47	GDSVSSNSAAWM	RTYYRSK WYNDYAVSVKS	DYYGSGSPYYYYGMDV
Ligera		RASQSISSYLM	AASNLQS	QQSYSTPR T
Pesada	U1-48	GGSISSYYWS	KIYTS GSTNYNPSLKS	EAXPGVGPYYYYGMDV
Ligera		secuencia no disponible		
Pesada	U1-49	GYTFTGYMH	WINPNIGGTNCAQKFQG	GGRYSSWSYYYYYGMDV

ES 2 859 648 T3

(continuación)

Cadenas de anticuerpos	Número Pat:	CDR1	CDR2	CDR3
Ligera		KSSQSLLLSDGGTYLY	EVSNRFS	MQSMQLPIT
Pesada	U1-50	GGSVSSGGYYWS	YIYSGSTNYPNPSLKS	GGDSNYEDYYYYYGMDV
Ligera		RASQSXSIYLH	AASSLQS	QQSYTSPIT
Pesada	U1-51	GGSISSYYWS	YIYSGSTNYPNPSLKS	DSSYYDSSGGYYLYYYAMDV
Ligera		KSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQYYTTPLT
Pesada	U1-52	GGSISSGGYYWS	NIYSGSTYYNPSLKS	GGTGTNYYYYYGMDV
Ligera		RASQSVSSSYLA	GASSWAT	QQYGSSPLT
Pesada	U1-53	GFTFSIYSMN	YISSSSSTIYYADSVKG	DRGDFDAFDI
Ligera		QASQDITNYLN	DASNLET	QQCENFPIT
Pesada	U1-55.1	GGSVSSGGYYWN	YINYSGSTNYPNPSLKS	DRELELYYYYYGMDV
Ligera		Idéntico a U1-55		
Pesada	J1-55	Idéntico a U1-55.1		
Jght		RSSQSLLYSNGYKYLD	LGSNRAS	MQALQTPIT
Pesada	U1-57.1	Idéntico a U1-57		
Ligera		RSSQSLLYSNGYKYLD	LGSNRAS	MQALQTPIT
Pesada	U1-57	GGSVSSGGYYWN	YINYSGSTNYPNPSLKS	DRELELYYYYYGMDV
Ligera		Idéntico a U1-57.1		
Pesada	U1-58	GFTFSSYGMH	VIWYDGSNKYYADSVKG	AARLDYYYYGMDV
Ligera		RASQSINSYLN	gasglqs	QQSYSSPLT
Pesada	U1-59	GGSFSGYYWS	EINHSGSTNYPNPSLKS	DKWTWYFDL
Ligera		RSSQSVLYSSSNRNYLA	WASTRES	QQYYSTPRT
Pesada	U1-61.1	GVSISGGYYWS	YIYSGSTYYNPSLKS	DSESEYSSSSNYGMDV
Ligera		RASQTISSYLN	AASSLQG	QQSYSNPLT

(continuación)

Cadenas de anticuerpos	Número Pat:	CDR1	CDR2	CDR3
Pesada	U1-61	GVSISGGGYWS	YIYSGSTYYNPSLKS	DSESEYSSSSNYGMDV
Ligera		Idéntico a U1-61.1		
Pesada	U1-62	GYSFTSYWIG	IIFYGDS DTRYSPSFQG	QMAGNYYYGMDV
Ligera		RASQSVISIYLA	GASSRAT	QQYGSSPCS

5 Cuando un anticuerpo monoclonal recién producido se une a un péptido parcial o una estructura terciaria parcial a la cual se une el anticuerpo U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 o U1-9, puede determinarse que el anticuerpo se une al mismo epítipo que el anticuerpo U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 o U1-9. Además, confirmando que el anticuerpo compite con el anticuerpo U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 o U1-9 para unirse a HER3 (es decir, el anticuerpo inhibe la unión entre el anticuerpo U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 o U1-9 y HER3), puede determinarse que el anticuerpo se une al mismo epítipo que el anticuerpo U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 o U1-9 incluso cuando la secuencia o estructura específicas de un epítipo no están definidas. Una vez que se confirma que el epítipo es el mismo, se espera fuertemente que el anticuerpo tenga una actividad biológica equivalente a la del anticuerpo U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 o U1-9.

10 De acuerdo con la presente invención, la proteína de unión de la invención interactúa con al menos un epítipo en la parte extracelular de HER3. Los epítopos se ubican preferentemente en el dominio L1 (aa 19-184), que es el dominio amino terminal, en el dominio S1 (aa 185-327) y S2 (aa 500-632), que son los dos dominios ricos en Cisteína, en el dominio L2 (328-499), que está flanqueado por los dos dominios ricos en Cisteína o en una combinación de dominios HER3. Los epítopos también pueden ubicarse en combinaciones de dominios tales como, pero no limitado a, un epítipo compuesto por partes de L1 y S1. Además, la proteína de unión de la invención se caracteriza además porque su unión a HER3 reduce la transducción de señales mediada por HER3. De acuerdo con la presente invención, una reducción de la transducción de señales mediada por HER3 puede, por ejemplo, estar provocada por una regulación negativa de HER3 que da como resultado una desaparición al menos parcial de las moléculas de HER3 de la superficie celular o por una estabilización de HER3 en la superficie celular en una forma sustancialmente inactiva, es decir, una forma que presenta una menor transducción de señal en comparación con la forma no estabilizada. De manera alternativa, una reducción de la transducción de señales mediada por HER3 también puede estar provocada por la influencia, por ejemplo, disminuyendo o inhibiendo, de la unión de un ligando u otro miembro de la familia HER a HER3, de GRB2 a HER-2 o de GRB2 a SHC, inhibiendo la fosforilación del receptor de tirosina, fosforilación de AKT, fosforilación de tirosina de PYK2 o fosforilación de ERK2, o disminuyendo la invasividad tumoral. De manera alternativa, una reducción de la transducción de señales mediada por HER3 también puede estar provocada por la influencia, por ejemplo, disminuyendo o inhibiendo, la formación de dímeros que contienen HER3 con otros miembros de la familia HER. Un ejemplo, entre otros, puede ser la disminución o inhibición de la formación del complejo proteico HER3-EGFR.

30 Adicionalmente, de acuerdo con la presente invención, las variaciones menores en las secuencias de aminoácidos mostradas en SEQ ID NO: 1-232 se contemplan estando abarcadas por la presente invención, con la condición de que incluso las variaciones en la secuencia de aminoácidos mantengan todavía al menos el 75 %, más preferentemente al menos el 80 %, el 90 %, el 95 % y lo más preferentemente el 99 % de las secuencias mostradas en SEQ ID NO: 1-232. Las variaciones pueden producirse dentro de las regiones marco (es decir, fuera de las CDR), dentro de las CDR o dentro de las regiones marco y las CDR. Las variaciones preferidas en las secuencias de aminoácidos mostradas en SEQ ID NO: 1-232, es decir, delecciones, inserciones y/o reemplazos de al menos un aminoácido, se producen cerca de los límites de los dominios funcionales. Los dominios estructurales y funcionales pueden identificarse mediante la comparación de los datos de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos con bases de datos de secuencias públicas o patentadas. Pueden usarse procedimientos de comparación computarizados para identificar motivos de secuencia o dominios de conformación de proteínas predichos que ocurren en otras proteínas de unión de estructura y/o función conocidas. Se conocen procedimientos para identificar secuencias de proteínas que se pliegan en una estructura tridimensional conocida. Véase, por ejemplo, Bowie y col., Science 253, 164 (1991); Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, Nueva York, N.Y. (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, Nueva York, N.Y. (1991)); y Thornton y col., Nature 354, 105 (1991). Por lo tanto, los expertos en la materia pueden reconocer motivos de secuencia y conformaciones estructurales que pueden usarse para definir dominios estructurales y funcionales de acuerdo con la invención. Entre los anticuerpos obtenidos mediante la combinación de cadenas pesadas y ligeras que tienen variaciones en dichas secuencias de aminoácidos, puede seleccionarse un anticuerpo equivalente al anticuerpo original (anticuerpo parental) o más excelente que un anticuerpo parental. Como se ha mencionado anteriormente, la proteína de unión a HER3, el anticuerpo anti-HER3 y similares de la presente invención mantienen la actividad de unión a HER3 incluso si tienen variaciones en sus secuencias de aminoácidos.

En la presente invención, el término "homología" tiene el mismo significado que "identidad". La homología entre dos tipos secuencias de aminoácidos puede determinarse usando los parámetros por defecto del algoritmo Blast, versión 2.2.2 (Altschul, Stephen F., Thomas L. Madden, Alejandro A. Schaeffer, Jinghui Zhang, Zheng Zhang, Webb Miller y David J. Lipman (1997), "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402). El algoritmo Blast puede usarse también a través de Internet accediendo al sitio www.ncbi.nlm.nih.gov/blast.

El anticuerpo quimérico, el anticuerpo humanizado o el anticuerpo humano obtenidos mediante el procedimiento mencionado anteriormente, pueden someterse a un procedimiento conocido para evaluar la propiedad de unión a un antígeno para seleccionar anticuerpos preferidos.

En el anticuerpo anti-HER3 de la presente invención, MEHD-7945A (o duligotuzumab), RG-7116, MM-111, MM-121 (o seribantumab, MM-141, LJM-716, huHER3-8, Zyboby anti-EGFR/ErbB3 específico, GSK-2849330, REGN-1400, KTN-3379, AV-203, Surrobody mono-específico (ErbB3), lumretuzumab, MP-EV-20, ZW-9, Dimercept™, Surro-body anti-Erb3 (SL-175 o SL-176), SYM-013, variantes, fragmentos activos, productos modificados de los mismos y similares también están incluidos.

Como un ejemplo de otro índice para su uso en la comparación de las propiedades de los anticuerpos, puede ejemplificarse la estabilidad de los anticuerpos. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es un dispositivo capaz de medir de forma rápida y precisa una temperatura de punto medio de desnaturalización térmica (Tm) para usarla como índice favorable de la estabilidad conformacional relativa de las proteínas. Midiendo los valores de Tm usando DSC y comparando los valores, puede compararse una diferencia de la estabilidad térmica. Se sabe que la estabilidad de almacenamiento de los anticuerpos muestra cierta correlación con la estabilidad térmica de los anticuerpos (Lori Burton, y col., Pharmaceutical Development and Technology (2007) 12, págs. 265-273) y puede seleccionarse un anticuerpo preferido usando la estabilidad térmica como un índice. Los ejemplos de otros índices para seleccionar anticuerpos incluyen las siguientes características: el rendimiento en una célula hospedadora apropiada es alto; y la capacidad de agregación en una solución acuosa es baja. Por ejemplo, un anticuerpo que muestra el rendimiento más alto no siempre muestra la estabilidad térmica más alta y, por lo tanto, es necesario seleccionar un anticuerpo lo más adecuado para la administración a seres humanos realizando una evaluación exhaustiva basada en los índices anteriormente descritos.

El anticuerpo de la presente invención abarca un producto modificado del anticuerpo. La variante modificada se refiere a una variante obtenida sometiendo el anticuerpo de la invención a una modificación química o biológica. Los ejemplos de la variante químicamente modificada incluyen variantes químicamente modificadas enlazando un resto químico a una estructura principal de aminoácidos, variantes modificadas químicamente con una cadena de carbohidratos unida en N u unida en O, etc. Los ejemplos de la variante biológicamente modificada incluyen variantes obtenidas por modificación después de la traducción (tales como glucosilación unida en N o unida en O, procesamiento de N- o C-terminales, desamidación, isomerización de ácido aspártico u oxidación de metionina), y variantes en las que se ha añadido un resto de metionina al extremo N al expresarse en una célula hospedadora procariota. Además, un anticuerpo marcado para permitir la detección o aislamiento del anticuerpo o un antígeno de la invención, por ejemplo, un anticuerpo marcado con enzima, un anticuerpo marcado con fluorescencia y un anticuerpo marcado con afinidad también se incluyen en el significado de la variante modificada. Dicha variante modificada del anticuerpo de la invención es útil para mejorar la estabilidad y retención en sangre del anticuerpo, reducir la antigenicidad del mismo, detectar o aislar el anticuerpo o el antígeno, etcétera.

Además, regulando la modificación de un glucano que está enlazado al anticuerpo de la invención (glucosilación, defucosilación, etc.), es posible potenciar una actividad citotóxica celular dependiente de anticuerpos. Como técnica para regular la modificación de un glucano de anticuerpos, se conocen las Publicaciones Internacionales WO 1999/54342, WO 2000/61739, WO 2002/31140, etc. Sin embargo, la técnica no se limita a las mismas. En el anticuerpo de la invención, también se incluye un anticuerpo en el cual se regula la modificación de un glucano.

En el caso en el que se produzca un anticuerpo aislando en primer lugar un gen de anticuerpo e introduciendo después el gen en un hospedador adecuado, puede usarse una combinación de un hospedador adecuado y un vector de expresión adecuado. Los ejemplos específicos del gen del anticuerpo incluyen una combinación de un gen que codifica una secuencia de cadena pesada de un anticuerpo y un gen que codifica una secuencia de cadena ligera del mismo descritos en la presente memoria descriptiva. Cuando se transforma una célula hospedadora, es posible insertar el gen de secuencia de cadena pesada y el gen de secuencia de cadena ligera en el mismo vector de expresión y también en diferentes vectores de expresión por separado.

En el caso en el que se usan células eucariotas como hospedador, pueden usarse células animales, células vegetales y microorganismos eucariotas. Como las células animales, células de mamífero, por ejemplo, las células COS de simio (Gluzman, Y., Cell, (1981) 23, págs. 175-182, ATCC CRL-1650), fibroblastos murinos NIH3T3 (ATCC N.º CRL-1658) y cepas deficientes en dihidrofolato reductasa (Urlaub, G. y Chasin, L. A., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1980) 77, págs. 4126-4220) de células de ovario de hámster chino (células CHO; ATCC: CCL-61) pueden ejemplificarse.

En el caso en el que se usen células procariotas, por ejemplo, pueden ejemplificarse *Escherichia coli* y *Bacillus*

subtilis.

Introduciendo un gen de anticuerpo deseado en estas células mediante transformación y cultivando las células transformadas de este modo *in vitro*, puede obtenerse el anticuerpo. En el procedimiento de cultivo descrito anteriormente, el rendimiento puede variar en ocasiones dependiendo de la secuencia del anticuerpo y, por lo tanto, es posible seleccionar un anticuerpo que se produzca fácilmente como un producto farmacéutico usando el rendimiento como índice entre los anticuerpos que tienen una actividad de unión equivalente. Por lo tanto, en el anticuerpo de la invención, un anticuerpo obtenido mediante un procedimiento de producción de un anticuerpo, caracterizado porque incluye una etapa de cultivo de la célula hospedadora transformada y también se incluye una etapa de recolección de un anticuerpo deseado o un fragmento funcional del anticuerpo de un producto cultivado obtenido en la etapa de cultivo.

Se sabe que un resto de lisina en el extremo carboxilo terminal de la cadena pesada de un anticuerpo producido en una célula de mamífero cultivada podría delecionarse/eliminarse (Journal of Chromatography A, 705: 129-134 (1995)), y también se sabe que dos restos de aminoácidos (glicina y lisina) en el extremo carboxilo de la cadena pesada de un anticuerpo producido en una célula de mamífero cultivada podrían delecionarse/eliminarse y un resto de prolina recientemente localizado en el extremo carboxilo podría amidarse (Analytical Biochemistry, 360: 75 - 83 (2007)). Sin embargo, tal delección/eliminación y modificación de la secuencia de la cadena pesada no afecta la afinidad de unión al antígeno y la función efectora (la activación de un complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, etc.) del anticuerpo. Por lo tanto, en el anticuerpo de la invención, también se incluyen un anticuerpo y un fragmento funcional del anticuerpo sometido a dicha modificación, y una variante de delección en la que se han eliminado uno o dos aminoácidos en el extremo carboxilo terminal de la cadena pesada. También se incluyen una variante obtenida por amidación de la variante de delección (por ejemplo, una cadena pesada en la que se ha amidado el resto de prolina carboxilo terminal) y similares. El tipo de variante de delección que tiene una delección en el extremo carboxilo terminal de la cadena pesada del anticuerpo de acuerdo con la invención no se limita a las variantes anteriores siempre que se conserven la afinidad de unión al antígeno y la función efectora. Las dos cadenas pesadas que constituyen el anticuerpo de acuerdo con la invención pueden ser de un tipo seleccionado del grupo que consiste en una cadena pesada de longitud completa y la variante de delección descrita anteriormente, o pueden ser de dos tipos en combinación seleccionados de allí. La proporción de la cantidad de cada variante de delección puede verse afectada por el tipo de células de mamífero cultivadas que producen el anticuerpo de acuerdo con la invención y las condiciones de cultivo, sin embargo, puede ejemplificarse un caso en el que un resto de aminoácido en el extremo carboxilo terminal se ha eliminado en las dos cadenas pesadas contenidas como componentes principales en el anticuerpo de acuerdo con la invención. El ámbito del anticuerpo completo (en la presente invención, también denominado simplemente un "anticuerpo") de la presente invención también incluye variantes de delección del mismo, mezclas que contienen una o dos o más variantes de delección del mismo, etc. El "anticuerpo" de la presente invención incluye un anticuerpo que comprende una cadena pesada o ligera en la que el glutamato N-terminal está en forma de piroglutamato por ciclación y/o una cadena pesada o ligera en la que una porción de restos de cisteína está en forma de cisteinilo.

En una realización preferida de la presente invención, el anticuerpo anti-HER3 de la invención es de tipo IgA, IgD, IgE₁ IgG o IgM, preferentemente del tipo IgG o IgM que incluyen, pero no se limitan a, el tipo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM1 e IgM2. En las realizaciones más preferidas, el anticuerpo es del tipo IgG1, IgG2 o IgG4.

Como actividad biológica del anticuerpo, generalmente, una actividad de unión a antígenos, actividad de internalizar un antígeno en células que expresan el antígeno al unirse con el antígeno, una actividad de neutralizar la actividad de un antígeno, una actividad de potenciar la actividad de un antígeno, una actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), una actividad de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y una fagocitosis mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCP) pueden ejemplificarse. La función del anticuerpo de acuerdo con la invención es una actividad de unión a HER3, preferentemente, actividad de internalización de HER3 en células que expresan HER3 mediante la unión con HER3. Además, el anticuerpo de la invención puede tener una actividad ADCC, una actividad CDC y/o una actividad ADCP además de la actividad de internalización celular.

En determinados aspectos, por ejemplo, en relación con la generación de anticuerpos como candidatos terapéuticos contra HER3, puede ser deseable que el anticuerpo anti-HER3 de la invención sea capaz de fijar el complemento y participar en la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Hay una serie de isotipos de anticuerpos que son capaces de hacer lo mismo, incluyendo sin limitaciones los siguientes: IgM murina, IgG2a murina, IgG2b murina, IgG3 murina, IgM humana, IgG1 humana, IgG3 humana e IgA humana. Se apreciará que los anticuerpos que se generan no necesitan poseer inicialmente tal isotipo sino que, más bien, el anticuerpo tal como se genera puede poseer cualquier isotipo y el anticuerpo se puede cambiar de isotipo agregando los genes de la región V clonados molecularmente o el ADNc a los genes de la región constante o ADNc clonados molecularmente en vectores de expresión apropiados usando técnicas de biología molecular convencionales que son bien conocidas en la técnica y expresando después los anticuerpos en células hospedadoras usando técnicas conocidas en la técnica. El anticuerpo con cambio de isotipo también puede poseer una región Fc que se ha diseñado por ingeniería molecularmente para poseer CDC superior sobre variantes naturales (Idusogie y col., J Immunol., 166, 2571-2575) y se expresan de forma recombinante en células hospedadoras usando técnicas conocidas en la técnica. Dichas técnicas incluyen el uso de técnicas recombinantes directas (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º

4.816.397), técnicas de fusión célula-célula (véanse, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. N.º 5.916.771 y 6.207.418), entre otras. En la técnica de fusión célula-célula, se prepara un mieloma u otra línea celular tal como CHO que posee una cadena pesada con cualquier isotipo deseado y se prepara otro mieloma u otra línea celular como CHO que posee la cadena ligera. Tales células pueden, en lo sucesivo, fusionarse y puede aislarse una línea celular que exprese un anticuerpo intacto. A modo de ejemplo, un anticuerpo IgG4 anti-HER3 humano, que posee la unión deseada al antígeno HER3, podría cambiarse fácilmente de isotipo para generar un isotipo de IgM humana, de IgG1 humana o de IgG3 humana, sin dejar de poseer la misma región variable (que define la especificidad del anticuerpo y parte de su afinidad). Entonces, dicha molécula podría ser capaz de fijar el complemento y participar en CDC.

Además, también puede ser deseable que el anticuerpo anti-HER3 de la invención sea capaz de unirse a los receptores Fc en las células efectoras, tales como los monocitos y los linfocitos citolíticos naturales (NK), y participar en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Hay varios isotipos de anticuerpos que son capaces de hacer lo mismo, incluyendo sin limitaciones los siguientes: IgG2a murina, IgG2b murina, IgG3 murina, IgG1 humana e IgG3 humana. Se apreciará que los anticuerpos que se generan no necesitan poseer inicialmente tal isotipo sino que, más bien, el anticuerpo tal como se genera puede poseer cualquier isotipo y el anticuerpo se puede cambiar de isotipo agregando los genes de la región V clonados molecularmente o el ADNc a los genes de la región constante o ADNc clonados molecularmente en vectores de expresión apropiados usando técnicas de biología molecular convencionales que son bien conocidas en la técnica y expresando después los anticuerpos en células hospedadoras usando técnicas conocidas en la técnica. El anticuerpo con cambio de isotipo también puede poseer una región Fc que se ha diseñado por ingeniería molecularmente para poseer ADCC superior sobre variantes naturales (Shields y *col.* J Biol Chem., 276, 6591-6604) y se expresan de forma recombinante en células hospedadoras usando técnicas conocidas en la técnica. Dichas técnicas incluyen el uso de técnicas recombinantes directas (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º 4.816.397), técnicas de fusión célula-célula (véanse, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. N.º 5.916.771 y 6.207.418), entre otras. En la técnica de fusión célula-célula, se prepara un mieloma u otra línea celular tal como CHO que posee una cadena pesada con cualquier isotipo deseado y se prepara otro mieloma u otra línea celular como CHO que posee la cadena ligera. Tales células pueden, en lo sucesivo, fusionarse y puede aislarse una línea celular que exprese un anticuerpo intacto. A modo de ejemplo, un anticuerpo IgG4 anti-HER3 humano, que posee la unión deseada al antígeno HER3, podría cambiarse fácilmente de isotipo para generar un isotipo de IgG1 humana o de IgG3 humana, sin dejar de poseer la misma región variable (que define la especificidad del anticuerpo y parte de su afinidad). Entonces, tal molécula podría ser capaz de unirse a FcγR en células efectoras y participar en ADCC.

El anticuerpo obtenido puede purificarse para ser homogéneo. La separación y purificación del anticuerpo puede realizarse empleando un procedimiento convencional de separación y purificación de proteínas. Por ejemplo, el anticuerpo puede separarse y purificarse seleccionando y combinando adecuadamente cromatografía en columna, filtración por filtro, ultrafiltración, precipitación con sales, diálisis, electroforesis preparativa en gel de poliacrilamida, electroforesis de isoelectroenfoque y similares (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual, Daniel R. Marshak y *col.* eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press (1996); Antibodies: A Laboratory Manual. Ed Harlow y David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory (1988)), pero el procedimiento no se limita a ellos.

Los ejemplos de dicha cromatografía incluyen cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de filtración en gel, cromatografía de fase inversa y cromatografía de adsorción.

Dicha cromatografía puede realizarse empleando cromatografía líquida tales como HPLC o FPLC.

Como una columna para su uso en cromatografía de afinidad, pueden ejemplificarse una columna de proteína A y una columna de proteína G. Por ejemplo, como una columna que usa una columna de proteína A, pueden ejemplificarse Hyper D, POROS, Sepharose FF (Pharmacia Corp.) y similares.

Además, mediante el uso de un vehículo que tiene un antígeno inmovilizado en el mismo, el anticuerpo también puede purificarse utilizando la propiedad de unión del anticuerpo al antígeno.

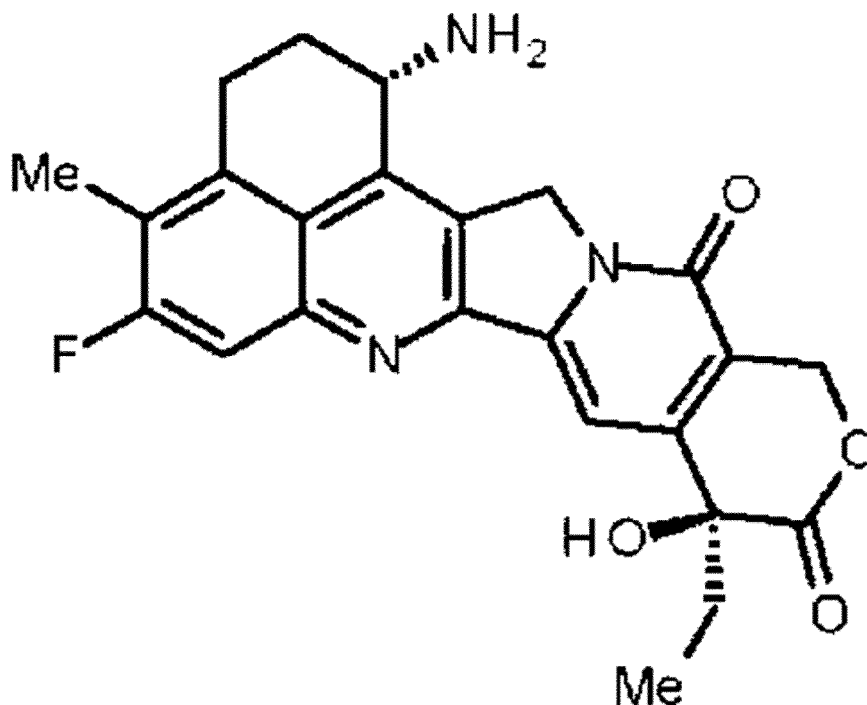
{Compuesto antitumoral}

Se explica el compuesto antitumoral que va a conjugarse con el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención. El compuesto antitumoral usado en la presente invención no está particularmente limitado si es un compuesto que tiene un efecto antitumoral y un sustituyente o una estructura parcial que permite la conexión a una estructura enlazadora. Cuando una parte o todo el enlazador del compuesto antitumoral se escinde en las células tumorales, el resto del compuesto antitumoral se libera para exhibir el efecto antitumoral. A medida que el enlazador se escinde en una posición de conexión con un fármaco, el compuesto antitumoral se libera en su estructura no modificada para exhibir su efecto antitumoral intrínseco.

Como un compuesto antitumoral usado en la presente invención, se usa exatecán, un derivado de camptotecina ((1S,9S)-1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-

b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona mostrado en la siguiente fórmula).

[Comp. químico 16]



Aunque tiene un excelente efecto antitumoral, exatecán no se ha comercializado como un fármaco antitumoral. El compuesto puede obtenerse fácilmente mediante un procedimiento conocido y el grupo amino en la posición 1 puede usarse preferentemente como una posición de conexión a la estructura enlazadora. Además, exatecán también puede liberarse en las células tumorales mientras parte del enlazador todavía está fijado a las mismas. Sin embargo, es un compuesto excelente que exhibe un excelente efecto antitumoral incluso en tal estructura.

Debido a que exatecán tiene una estructura de camptotecina, se sabe que el equilibrio cambia a una estructura con un anillo de lactona cerrado (anillo cerrado) en un medio acuoso ácido (por ejemplo, pH 3 o así) pero cambia a una estructura con un anillo de lactona abierto (anillo abierto) en un medio acuoso básico (por ejemplo, pH 10 o así).

Los ejemplos de otros compuestos antitumorales incluyen doxorubicina, daunorubicina, mitomicina C, bleomicina, ciclocitidina, vincristina, vinblastina, metotrexato, agente antitumoral basado en platino (cisplatino o derivados del mismo), taxol o derivados del mismo y otra camptotecina o derivados de la misma (agente antitumoral descrito en la patente japonesa abierta al público n.º 6-87746).

Con respecto al conjugado anticuerpo-fármaco, el número de moléculas de fármaco conjugadas por molécula de anticuerpo es un factor clave que influye en la efectividad y seguridad. La producción del conjugado anticuerpo-fármaco se realiza definiendo las condiciones de reacción, incluyendo las cantidades de uso de materias primas y reactivos para la reacción, de modo que tenga un número constante de moléculas de fármaco conjugadas, generalmente se obtiene una mezcla que contiene diferentes números de moléculas de fármaco conjugadas, a diferencia de la reacción química de un compuesto de bajo peso molecular. El número de fármacos conjugados en una molécula de anticuerpo se expresa o se especifica mediante el valor promedio, esto es, el número promedio de moléculas de fármaco conjugadas. A menos que se describa específicamente lo contrario como un principio, el número de moléculas de fármaco conjugadas significa un valor promedio excepto en el caso en el que representa un conjugado de fármaco-anticuerpo que tiene un número específico de moléculas de fármaco conjugadas que está incluido en una mezcla de conjugado de fármaco-anticuerpo que tiene un número diferente de moléculas de fármaco conjugadas.

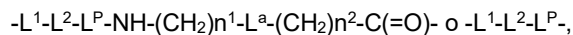
El número de moléculas de exatecán conjugadas a una molécula de anticuerpo es controlable y, como número promedio de moléculas de fármaco conjugadas por anticuerpo, pueden unirse aproximadamente de 1 a 10 exatecanos. Preferentemente, es de 2 a 8, y más preferentemente de 3 a 8. Por otra parte, una persona experta en la materia puede diseñar una reacción para conjugar un número requerido de moléculas de fármaco con una molécula de anticuerpo basándose en la descripción de los Ejemplos de la presente solicitud y puede obtener un conjugado de anticuerpo-fármaco con un número controlado de moléculas de exatecán conjugadas.

Es poco probable que el conjugado anticuerpo-fármaco de la presente invención tenga una aparición de agregación, insolubilidad, fragmentación, o similares, incluso cuando aumenta el número de moléculas de fármaco conjugado por

molécula de anticuerpo.

{Estructura de engarce}

Con respecto al conjugado de fármaco y anticuerpo anti-HER3 de la presente invención, se explica la estructura de engarce para conjugar un compuesto antitumoral con el anticuerpo anti-HER3. El engarce tiene la siguiente estructura:



el anticuerpo está conectado al terminal de L^1 (terminal opuesto al que está conectado L^2), el compuesto antitumoral está conectado al grupo carbonilo del resto $-L^a-(CH_2)_{n^2}-C(=O)-$ o al C terminal de L^P .

n^1 representa un entero de 0 a 6, preferentemente, un número entero de 1 a 5, y más preferentemente de 1 a 3.

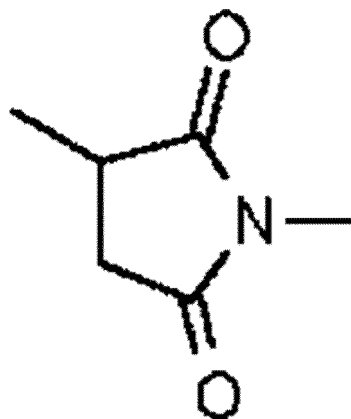
1. L^1

L^1 está representado por una estructura que se muestra a continuación:

$-(\text{Succinimid-3-il-N})-(CH_2)_{n^3}-C(=O)-$

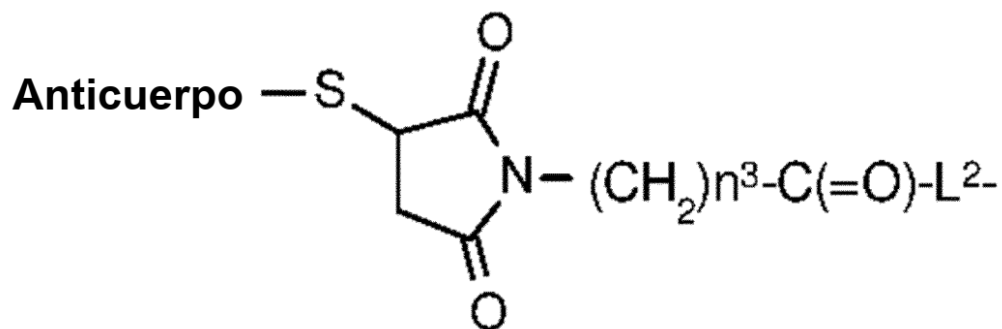
En lo anterior, n^3 es un número entero de 2 a 8, y $-(\text{Succinimid-3-il-N})-$ tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:

[Compuesto quím. 17]



La posición 3 de la estructura parcial anterior es la posición de conexión con el anticuerpo anti-HER3. La conexión con el anticuerpo en la posición 3 se caracteriza por formar un enlace tioéter. El átomo de nitrógeno en la posición 1 del resto de estructura está conectado al átomo de carbono de metileno que está presente dentro del engarce que incluye la estructura. Específicamente, $-(\text{Succinimid-3-il-N})-(CH_2)_{n^3}-C(=O)-L^2-$ es una estructura representada por la siguiente fórmula (en el presente documento, "anticuerpo -S-" se obtiene a partir de un anticuerpo).

[Compuesto quím. 18]



En la fórmula, n^3 es un número entero de 2 a 8, y preferentemente de 2 a 5.

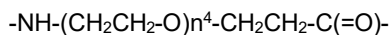
Los ejemplos específicos de L^1 incluyen los siguientes.

$-(\text{Succinimid-3-il-N})-CH_2CH_2-C(=O)-$,

- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-

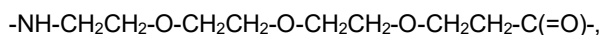
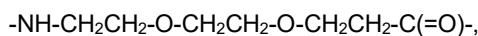
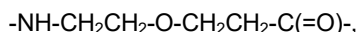
2. L²

5 L² tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:

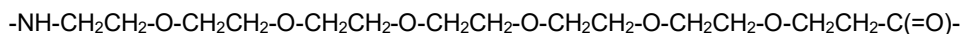
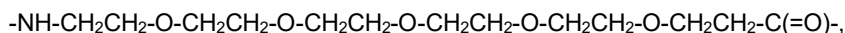


10 L² puede no estar presente, y en tal caso, L² es un enlace sencillo. En la estructura de engarce del fármaco de la presente invención, en particular, L^P puede estar conectado directamente a un medicamento y, en tal caso, L² es de forma especialmente preferente un enlace sencillo. n⁴ es un número entero de 1 a 6, y preferentemente de 2 a 4. L² está conectado a L¹ en su grupo amino terminal y está conectado a L^P en el grupo carbonilo del terminal opuesto.

Ejemplos específicos de L² incluyen los siguientes.



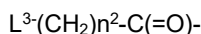
15 $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-,$



3. L^P

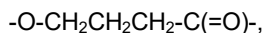
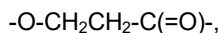
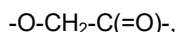
20 L^P es un residuo tetrapéptido -GGFG- o un residuo pentapéptido -DGGFG- (en el que G = glicina (Gly); F = fenilalanina (Phe); D = ácido aspártico (Asp)). L^P está conectado a L² en N terminal y está conectado al grupo amino del resto -NH-(CH₂)_{n¹}-L³-(CH₂)_{n²}-C(=O)- del engarce en el C terminal.

4.

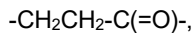
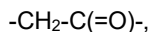
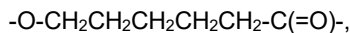


25 L^a en L³-(CH₂)_{n²}-C(=O)- es una estructura de -O- o un enlace sencillo. n² es un número entero de 0 a 5, preferentemente, de 0 a 3, y más preferentemente 0 o 1.

Ejemplos de L^a-(CH₂)_{n²}-C(=O)- incluyen los siguientes:



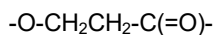
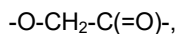
30 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-,$



35 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-,$



Entre ellos, se prefieren aquellos con



40 o aquellos en los cuales L^a es un enlace sencillo y n² es 0.

Ejemplos específicos de la estructura del engarce representada por $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n^1-\text{L}^a-(\text{CH}_2)_n^2-\text{C}(=\text{O})-$ incluyen los siguientes:

- 5
- NH-CH₂-C(=O)-,
 - NH-CH₂CH₂-C(=O)-,
 - NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-,
 - NH-CH₂CH₂-O-C(=O)-,
 - NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-,
 - NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - 10 -NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-

Entre ellos, los ejemplos son más preferentemente los siguientes:

- NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-,
 - NH-CH₂CH₂-O-C(=O)-
- 15 En cuanto al engarce $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n^1-\text{L}^a-(\text{CH}_2)_n^2-\text{C}(=\text{O})-$, la longitud de la cadena de 4 a 7 átomos se prefiere, y más preferentemente, son los que tienen una longitud de cadena de 5 o 6 átomos.

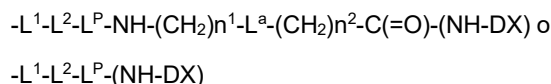
- 20 Con respecto al conjugado anticuerpo anti-HER3-fármaco de la presente invención, cuando se transfiere al interior de las células tumorales, se cree que el resto engarce se escinde y el derivado del fármaco tiene una estructura representada por $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_n^1-\text{L}^a-(\text{CH}_2)_n^2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH}-\text{DX})$ se libera para expresar una acción antitumoral. Ejemplos del derivado antitumoral que exhibe un efecto antitumoral mediante la liberación del conjugado de anticuerpo y fármaco de la presente invención incluyen un derivado antitumoral que tiene un resto de estructura en el que el terminal de la estructura representado por $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n^1-\text{L}^a-(\text{CH}_2)_n^2-\text{C}(=\text{O})-$ del engarce es un grupo amino, y los particularmente preferidos incluyen los siguientes:

- 25
- $\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH}-\text{DX})$,
 - $\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH}-\text{DX})$,
 - $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH}-\text{DX})$,
 - $\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH}-\text{DX})$.

- 30 Por otra parte, en el caso de $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH}-\text{DX})$, se confirmó que, como la estructura aminor de la molécula es inestable, vuelve a sufrir una autodegradación para liberar el siguiente $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH}-\text{DX})$. Estos compuestos también pueden usarse preferentemente como intermedio de producción del conjugado de anticuerpo y fármaco de la presente invención.

- Además, en la estructura del engarce del fármaco de la presente invención, surge un caso en el cual L^p puede estar conectado directamente al fármaco. En tal caso, cuando el C terminal de L^p es glicina, el fármaco antitumoral que se liberará es el propio exatecano o un compuesto que tiene glicina unida al grupo amino del exatecano.

- 35 Para el conjugado de anticuerpo y fármaco de la presente invención en el cual se usa exatecano como fármaco, el resto del engarce del fármaco tiene la siguiente estructura



- 40 al cual se prefiere conectar el anticuerpo. El número conjugado de estos restos de estructura del engarce del fármaco puede ser de 1 a 10 como el número medio de conjugados por anticuerpo, preferentemente, de 2 a 8, y más preferentemente de 3 a 8.

- 45
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

- 5
10
15
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Entre ellos, los más preferidos son los siguientes:

- 20
25
30
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Los aún más preferidos son los siguientes:

- 35
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Los particularmente preferidos son los siguientes:

- 40
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

45 Con respecto a la estructura de engarce para conjugar el anticuerpo anti-HER3 y un fármaco en el conjugado de anticuerpo y fármaco de la presente solicitud, el engarce preferido se puede construir conectando las estructuras preferidas mostradas para cada parte del engarce explicado anteriormente. En cuanto a la estructura de engarce, se pueden usar preferentemente aquellos con la siguiente estructura. Por otra parte, el terminal izquierdo de la estructura es una posición de conexión con el anticuerpo y el terminal derecho es una posición de conexión con el fármaco.

- 50
55
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,

- 5
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-.

Entre ellos, más preferidos son los siguientes:

- 10
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-,
- 15
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-,
 - (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-.

- 20 Aún más preferidos son los siguientes:

- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-,
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-,
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-.

- 25 Particularmente preferidas son las siguientes:

- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-,
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-,
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-.

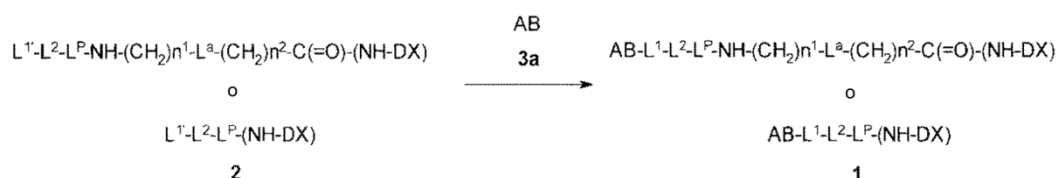
{Procedimiento de producción}

- 30 A continuación, se dan explicaciones para el procedimiento representativo para la producción del conjugado de anticuerpo y fármaco de la presente invención o un intermedio de producción del mismo. Por otra parte, los compuestos se describen más adelante en el presente documento con el número mostrado en cada fórmula de reacción. Específicamente, se denominan "compuesto de fórmula (1)", un "compuesto (1)", o similares. Los compuestos con números distintos de estos también se describen de un modo similar.

- 35 1. Procedimiento de producción 1

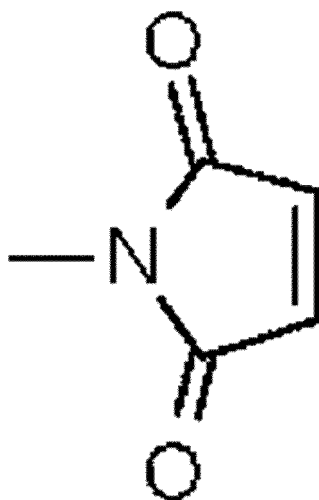
El conjugado anticuerpo-fármaco representado por la fórmula (1) en el que el anticuerpo se conjuga a la estructura del engarce del fármaco a través del tioéter se puede producir mediante el siguiente procedimiento, por ejemplo.

[Compuesto quím. 19]



- 40 [en la fórmula, AB representa un anticuerpo con un grupo sulfhidrilo y L¹ corresponde a L¹ que tiene una estructura en la que el conector terminal se convierte en un grupo maleimidilo (fórmula que se muestra a continuación).

[Compuesto quím. 20]

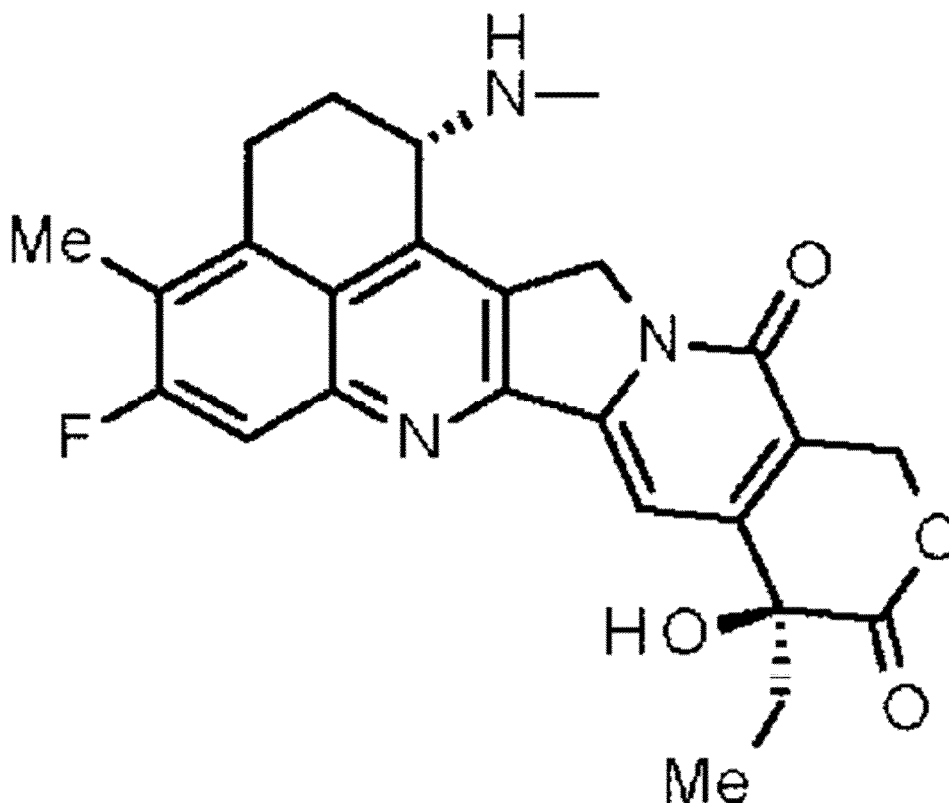


(en la fórmula, el átomo de nitrógeno es la posición de conexión)

Específicamente, representa un engarce que tiene una estructura la cual, dentro de la estructura de L¹ representada como -(Succinimid-3-il-N)-(CH₂)_n²-C(=O)-, dicho resto -(Succinimid-3-il-N)- se convierte en un grupo maleimidilo. Además, el -(NH-DX) representa una estructura representada por la siguiente fórmula:

5

[Compuesto quím. 21]



y representa un grupo que se obtiene por la retirada de un átomo de hidrógeno del grupo amino en la posición 1 de exatecano.

- 10 Además, el compuesto de fórmula (1) en la fórmula de reacción anterior se puede interpretar como una estructura en la que un resto de estructura desde el fármaco hasta el conector terminal está conectado a un anticuerpo. Sin embargo, es solo la descripción dada por conveniencia, y en realidad hay muchos casos en los que una pluralidad de dichos restos estructurales están conectadas a una molécula de anticuerpo. Lo mismo se aplica a la explicación del procedimiento de producción que se describe a continuación.

Específicamente, el conjugado de anticuerpo y fármaco (1) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (2), que puede obtenerse por el procedimiento descrito más adelante, con el anticuerpo (3a) que tiene un grupo sulfhidrilo.

El anticuerpo (3a) que tiene un grupo sulfhidrilo puede obtenerse por un procedimiento bien conocido en la técnica (Hermanson, G.T, Bioconjugate Techniques, págs. 56-136, págs. 456-493, Academic Press (1996)). Los ejemplos incluyen: un reactivo de Traut se hace reaccionar con el grupo amino del anticuerpo; se hacen reaccionar S-acetiltoalcanoatos de N-succinimidilo se con el grupo amino del anticuerpo, seguido de reacción con hidroxilamina; después de hacer reaccionar con 3-(piridilditio)propionato de N-succinimidilo, se hace reaccionar con un agente reductor; el anticuerpo se hace reaccionar con un agente reductor, tal como ditiotreitól, 2-mercaptoetanol y clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP) para reducir el enlace disulfuro en una parte bisagra en el anticuerpo para formar un grupo sulfhidrilo, pero no se limita al mismo.

Específicamente, usando 0,3 a 3 equivalentes molares de TCEP como agente reductor por enlaces disulfuro en la parte de bisagra del anticuerpo y reaccionando con el anticuerpo en una solución tampón que contiene un agente quelante, el anticuerpo que une el disulfuro en la parte de bisagra del anticuerpo es parcial o se puede obtener completamente reducido. Los ejemplos del agente quelante incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA). Puede usarse a una concentración de 1 mM a 20 mM. Ejemplos de la solución tampón la cual puede usarse, incluyen una solución de fosfato sódico, borato sódico o acetato sódico. Específicamente, haciendo reaccionar el anticuerpo con TCEP entre 4 °C y 37 °C durante 1 a 4 horas, se puede obtener el anticuerpo (3a) que tiene grupos sulfhidrilo parcial o completamente reducidos.

Por otra parte, al realizar una reacción de adición de un grupo sulfhidrilo a un resto de engarce del fármaco, el resto de engarce del fármaco puede conjugarse mediante un enlace tioéter.

Usando 2 a 20 equivalentes molares del compuesto (2) por anticuerpo (3a) que tiene un grupo sulfhidrilo, se puede producir el conjugado de anticuerpo y fármaco (1) en el que se conjugan de 2 a 8 moléculas de fármaco por anticuerpo. Específicamente, es suficiente que la solución que contiene el compuesto (2) disuelto en el mismo se añada a una solución tampón que contiene el anticuerpo (3a) que tiene un grupo sulfhidrilo para la reacción. En el presente documento, los ejemplos de la solución de tampón que puede usarse incluyen una solución de acetato sódico, fosfato sódico y borato sódico. El pH de la reacción es de 5 a 9 y, más preferentemente, la reacción se realiza cerca de un pH de 7. Los ejemplos del disolvente para disolver el compuesto (2) incluyen un disolvente orgánico, tal como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA) y N-metil-2-pirrolidona (NMP).

La reacción se puede llevar a cabo añadiendo la solución de disolvente orgánico que contiene el compuesto (2) disuelto en el mismo de 1 al 20 % v/v a una solución tampón que contiene el anticuerpo (3a) que tiene un grupo sulfhidrilo. La temperatura de reacción es de 0 a 37 °C, más preferentemente de 10 a 25 °C y el tiempo de reacción es de 0,5 a 2 horas. La reacción se puede terminar desactivando la reactividad del compuesto (2) sin reaccionar con un reactivo que contiene tiol. Los ejemplos del reactivo que contiene tiol incluyen cisteína y N-acetil-L-cisteína (NAC). Más específicamente, mediante la adición de 1 a 2 equivalentes molares de NAC al compuesto (2) usado e incubando a temperatura ambiente durante 10 a 30 minutos, se puede terminar la reacción.

El conjugado de anticuerpo y fármaco producido (1) puede someterse a, después de la concentración, intercambio de tampón, purificación y medición de la concentración de anticuerpos y el número medio de moléculas de fármaco conjugado por molécula de anticuerpo de acuerdo con los procedimientos comunes que se describen a continuación, para hacer una identificación del conjugado anticuerpo y fármaco (1).

Procedimiento común A: Concentración de solución acuosa de anticuerpo o conjugado de anticuerpo y fármaco

En un recipiente Amicon Ultra (50,000 MWCO, Millipore Corporation), se añadió una solución del anticuerpo o conjugado de anticuerpo y fármaco y la solución del anticuerpo o conjugado de anticuerpo y fármaco se concentró mediante centrifugación (centrifugación durante 5 a 20 minutos de 2000 G a 3800 G) usando un centrifugador (Allegra X-15R, Beckman Coulter, Inc.)

Procedimiento común B: Medición de la concentración de anticuerpo

Usando un detector UV (Nanodrop 1000, Thermo Fisher Scientific Inc.), se realizó la medición de la concentración de anticuerpo de acuerdo con el procedimiento definido por el fabricante. En este caso, el coeficiente de absorción de 280 nm se puede estimar a partir de la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo usando un procedimiento de cálculo conocido (Protein Science, 1995, vol. 4, 2411-2423), y se usó un coeficiente de absorción de 280 nm diferente para cada anticuerpo (1,3 mlmg⁻¹ cm⁻¹ a 1,8 mlmg⁻¹ cm⁻¹). En el caso de U1-59, se usó como valor estimado un coeficiente de absorción de 280 nm de 1,768 mlmg⁻¹ cm⁻¹ de acuerdo con su secuencia de aminoácidos.

Procedimiento común C: Intercambio de tampón para anticuerpo

Se equilibró la columna NAP-25 (n.º de CAT. 17-0852-02, GE Healthcare Japan Corporation) que usaba un portador Sephadex G-25 con tampón fosfato (10 mM, pH 6,0; se denomina PBS6.0/EDTA en la memoria descriptiva) que

contiene cloruro sódico (137 mM) y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, 5 mM) de acuerdo con el procedimiento definido por el fabricante. Una solución acuosa del anticuerpo se aplicó en una cantidad de 2,5 ml a una sola columna NAP-25 y después se recogió la fracción (3,5 ml) eluída con 3,5 ml de PBS6,0/EDTA. La fracción resultante se concentró mediante el Procedimiento común A. Después de medir la concentración del anticuerpo usando el

5 Procedimiento común B, la concentración del anticuerpo se ajustó a 10 mg/ml usando PBS6,0/EDTA.

Procedimiento común D: Purificación de conjugado de anticuerpo y fármaco

La columna NAP-25 se equilibró con tampón de acetato que contenía sorbitol (5 %) (10 mM, pH 5,5; se denomina ABS en la memoria descriptiva). Se aplicó una solución de reacción acuosa del conjugado de anticuerpo y fármaco (aproximadamente 2,5 ml) a la columna NAP-25 y después se eluyó con el tampón en una cantidad definida por el fabricante para recoger la fracción de anticuerpo. Mediante la realización de un procedimiento de purificación por

10 filtración en gel, en el que dicha fracción recogida se aplicó nuevamente a la columna NAP-25 y se eluyó con tampón, se repitió de 2 a 3 veces en total, se obtuvo el conjugado de anticuerpo y fármaco excluyendo el engarce del fármaco no conjugado y un compuesto de bajo peso molecular (clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP), N-acetil-L-cisteína (NAC) y dimetilsulfóxido).

15 Procedimiento común E: Medición de la concentración de anticuerpos en el conjugado de anticuerpo y fármaco y número medio de moléculas de fármaco conjugadas por molécula de anticuerpo (1)

La concentración de fármaco conjugado en el conjugado de anticuerpo y fármaco puede calcularse midiendo la absorbancia de UV de una solución acuosa del conjugado de anticuerpo y fármaco a dos longitudes de onda de 280 nm y 370 nm, seguido de realización del cálculo que se muestra más adelante.

20 Debido a que la absorbancia total a cualquier longitud de onda es igual a la suma de la absorbancia de cada especie química que absorbe luz que están presentes en un sistema [aditividad de absorbancia], cuando los coeficientes de absorción molar del anticuerpo y el fármaco permanecen iguales antes y después de la conjugación entre el anticuerpo y el fármaco, la concentración de anticuerpo y la concentración de fármaco en el conjugado de anticuerpo y fármaco se expresan con las siguientes ecuaciones.

$$25 \quad A_{280} - A_{D,280} + A_{A,280} - E_{D,280}C_D + E_{A,280}C_A \quad \text{Ecuación (1)}$$

$$A_{370} = A_{D,370} + A_{A,370} = E_{D,370}C_D + E_{A,370}C_A \quad \text{Ecuación (2)}$$

En lo anterior, A_{280} representa la absorbancia de una solución acuosa del conjugado de anticuerpo y fármaco a 280 nm, A_{370} representa la absorbancia de una solución acuosa del conjugado de anticuerpo y fármaco a 370 nm, $A_{A,280}$ representa la absorbancia de un anticuerpo a 280 nm, $A_{A,370}$ representa la absorbancia de un anticuerpo a 370 nm, $A_{D,280}$ representa la absorbancia de un precursor de conjugado a 280 nm, $A_{D,370}$ representa la absorbancia de un precursor de conjugado a 370 nm, $E_{A,280}$ representa el coeficiente de absorción molar de un anticuerpo a 280 nm, $E_{A,370}$ representa el coeficiente de absorción molar de un anticuerpo a 370 nm, $E_{D,280}$ representa el coeficiente de absorción molar de un precursor de conjugado a 280 nm, $E_{D,370}$ representa el coeficiente de absorción molar de un precursor de conjugado a 370 nm, C_A representa la concentración de anticuerpo en un conjugado de anticuerpo y fármaco y C_D representa la concentración de fármaco en un conjugado de anticuerpo y fármaco.

En cuanto a $E_{A,280}$, $E_{A,370}$, $E_{D,280}$ y $E_{D,370}$ en lo anterior, se usan valores preparados previamente (valor estimado basado en el cálculo o valor de medición obtenido por medición UV del compuesto). Por ejemplo, $E_{A,280}$ se puede estimar a partir de la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo usando un procedimiento de cálculo conocido (Protein Science, 1995, vol. 4, 2411-2423). $E_{A,370}$ es generalmente cero. En el caso de U1-59, se usó $E_{A,280}$ de 259400 como valor estimado de acuerdo con su secuencia de aminoácidos. $E_{D,280}$ y $E_{D,370}$ pueden obtenerse basándose en la ley de Lambert-Beer (Absorbancia = concentración molar x coeficiente de absorción molar x longitud del camino celular) midiendo la absorbancia de una solución en la que el precursor conjugado que se va a usar se disuelve a una cierta concentración molar. Midiendo A_{280} y A_{370} de una solución acuosa del conjugado de anticuerpo y fármaco y resolviendo las ecuaciones simultáneas (1) y (2) usando los valores, se pueden obtener C_A y C_D . Además, dividiendo C_D entre C_A , se puede obtener el número medio de unión al fármaco por anticuerpo.

En la presente invención, el procedimiento para determinar el número medio de moléculas de fármaco conjugado por anticuerpo como se describe anteriormente se denomina "procedimiento UV".

Procedimiento común F: Medición del número medio de moléculas de fármaco conjugadas por molécula de anticuerpo en conjugado de anticuerpo y fármaco - (2)

50 El número medio de moléculas de fármaco conjugado por molécula de anticuerpo en el conjugado de anticuerpo y fármaco también se puede determinar mediante análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando el siguiente procedimiento, además del Procedimiento común E.

{F-1. Preparación de muestra para análisis HPLC (Reducción de conjugado de anticuerpo y fármaco)}

Se mezcla una solución de conjugado de anticuerpo-fármaco (aproximadamente 1 mg/ml, 60 u ("u" representa

"micro")l) con una solución acuosa de ditioneitol (DTT) (100 mM, 15 ul). Al incubar la mezcla a 37 °C durante 30 minutos, se escinde el enlace disulfuro entre las cadenas L y H del conjugado de anticuerpo y fármaco. La muestra resultante se usa en análisis HPLC.

{F-2. análisis HPLC}

5 El análisis de HPLC se lleva a cabo en las siguientes condiciones de medición.

Sistema de HPLC: Sistema Agilent 1290 HPLC (Agilent Technologies)

Detector: Espectrómetro de absorción ultravioleta (medición de longitud de onda: 280 nm)

Columna: PLRP-S (2,1 x50 mm, 8 um, 1000 angstroms; Agilent Technologies, P/N PL1912-1802)

Temperatura de columna: 80 °C

10 Fase móvil A: solución acuosa al 0,04 % de ácido trifluoroacético (TFA)

Fase móvil B: Solución de acetonitrilo que contiene TFA al 0,04 %

Programa de gradiente: 29 %-36 % (0 min-12,5 min), 36 %-42 % (12,5-15 min), 42 %-29 % (15 min.-15,1 min), 29 %-29 % (15,1 min-25 min)

Inyección de muestra: 15 ul

15 {F-3. Análisis de datos}

[F-3-1] En comparación con las cadenas L (L_0) y H (H_0) de anticuerpos no conjugados, la cadena L (cadena L conjugada con el fármaco unida a una molécula del fármaco: L_1) y H (cadena H unida a una molécula de fármaco: H_1 , cadena H unida a dos moléculas de fármaco: H_2 , cadena H unida a tres moléculas de fármaco: H_3) las cadenas presentan una mayor hidrofobicidad en proporción al número de moléculas de fármaco conjugadas y, por tanto, tienen un tiempo de retención mayor. Por tanto, estas cadenas se eluyen en el orden de L_0 y L_1 o H_0 , H_1 , H_2 y H_3 . Los picos de detección se pueden asignar a cualquiera de L_0 , L_1 , H_0 , H_1 , H_2 y H_3 mediante la comparación de los tiempos de retención con L_0 y H_0 .

[F-3-2] Dado que el engarce del fármaco tiene absorción de UV, los valores del área de pico se corrigen en respuesta al número de moléculas de engarce del fármaco conjugadas de acuerdo con la siguiente expresión usando los coeficientes de absorción molar de la cadena L o H y el engarce del fármaco.

[Mat. 1]

Valor corregido del área de pico de la cadena L (L_i)

= Área de pico

$$\times \frac{\text{Coeficiente de absorción molar de la cadena L}}{\text{Coeficiente de absorción molar de la cadena L} + \text{El número de moléculas de fármaco conjugadas} \times \text{Coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco}}$$

30 [Mat. 2]

Valor corregido del área de pico de la cadena H (H_i)

= Área de pico

$$\times \frac{\text{Coeficiente de absorción molar de la cadena H}}{\text{Coeficiente de absorción molar de la cadena H} + \text{El número de moléculas de fármaco conjugadas} \times \text{Coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco}}$$

En este caso, un valor estimado a partir de la secuencia de aminoácidos de la cadena L o H de cada anticuerpo usando un procedimiento de cálculo conocido (Protein Science, 1995, vol. 4, 2411-2423) puede usarse como el coeficiente de absorción molar (280 nm) de la cadena L o H de cada anticuerpo. En el caso de U1-59, se usaron un coeficiente de absorción molar de 34690 y un coeficiente de absorción molar de 95000 como valores estimados para las cadenas L y H, respectivamente, de acuerdo con su secuencia de aminoácidos. El coeficiente de absorción molar realmente medido (280 nm) de un compuesto en el que el grupo maleimida se ha convertido en tioéter de succinimida mediante la reacción de cada conector de fármaco con mercaptoetanol o N-acetilcisteína se usó como coeficiente de absorción molar (280 nm) del engarce del fármaco.

[F-3-3] La relación de área de pico (%) de cada cadena se calcula para el total de los valores corregidos de áreas de pico.

[Mat. 3]

45

$$\text{Relación de área de pico de la cadena L} = \frac{A_{Li}}{A_{L0} + A_{L1}} \times 100$$

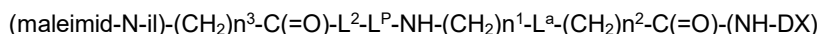
$$\text{Relación de área de pico de la cadena H} = \frac{A_{Hi}}{A_{H0} + A_{H1} + A_{H2} + A_{H3}} \times 100$$

Valores corregidos de las respectivas áreas de pico de A_{Li} , $A_{Hi} \cdot L_i$, H_i

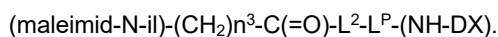
[F-3-4] El número medio de moléculas de fármaco conjugadas por molécula de anticuerpo en el conjugado de anticuerpo y fármaco se calcula de acuerdo con la siguiente expresión.

- 5 Número medio de moléculas de fármaco conjugadas = (relación de área de pico $L_0 \times 0$ + relación de área de pico $L_0 \times 1$ + relación de área de pico $H_0 \times 0$ + relación de área de pico $H_1 \times 1$ + relación de área de pico $H_2 \times 2$ + relación de área de pico $H_3 \times 3$) / 100×2

- 10 A continuación en el presente documento, se describen los compuestos intermedios de producción usados en el Procedimiento de producción 1. El compuesto representado por la fórmula (2) en el Procedimiento de producción 1 es un compuesto representado por la siguiente fórmula:

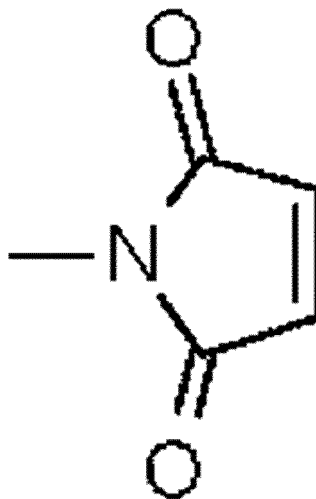


o



- 15 En la fórmula,
 n^3 representa un número entero de 2 a 8,
 L^2 representa $-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{n^4}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ o un enlace sencillo,
 en el que n^4 representa un número entero de 1 a 6,
 L^P representa un residuo tetrapéptido $-\text{GGFG}-$ o un residuo pentapéptido $-\text{DGGFG}-$,
 n^1 representa un entero de 0 a 6,
 20 n^2 representa un entero de 0 a 5,
 L^a representa $-\text{O}-$ o un enlace sencillo,
 (maleimid-N-il)- es un grupo maleimidilo (grupo 2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo) representado por la siguiente fórmula:

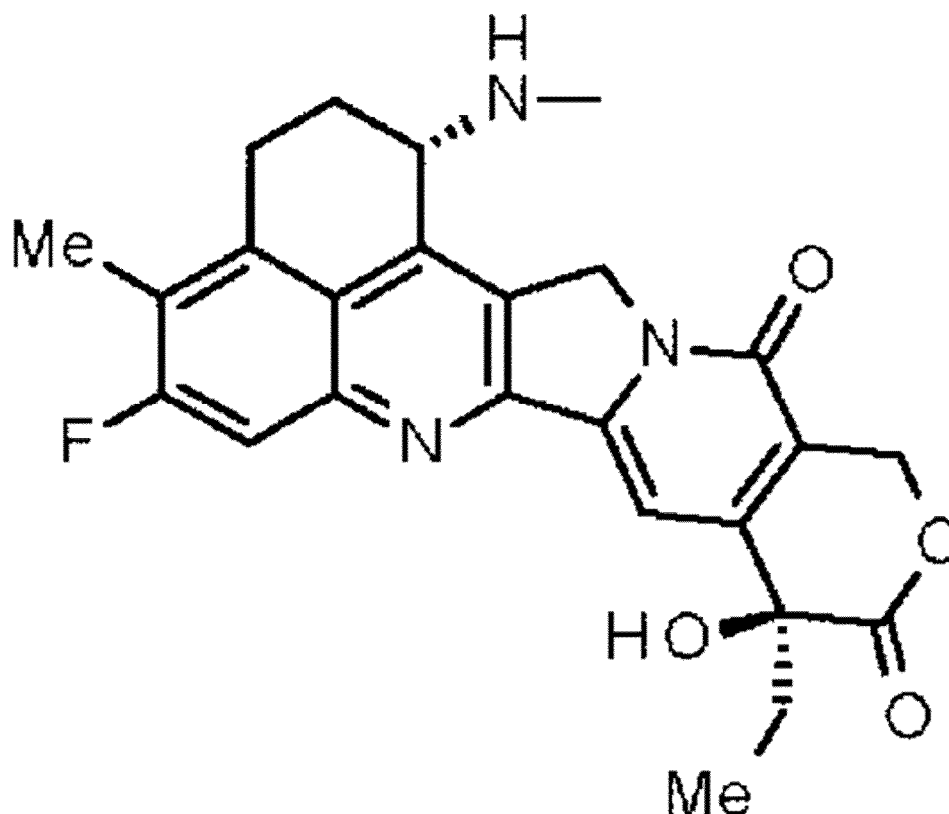
[Compuesto quím. 22]



25

en la que el átomo de nitrógeno está en la posición de conexión, y $-(\text{NH-DX})$ es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Compuesto quím. 23]



en la que el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es la posición de conexión.

Además, en cuanto al $-\text{NH}-(\text{CH}_2)^{n^1}-\text{L}^a-(\text{CH}_2)^{n^2}-$, aquellos que tienen $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ o $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ se prefiere como intermedio de producción. Un compuesto de $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ o $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ es más preferido.

En cuanto a n^3 , se prefieren como intermedio de producción aquellos en los que es un número entero de 2 a 8.

En cuanto a L^2 , aquellos en los cuales es un enlace sencillo o $-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})^{n^4}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ y n^4 es un número entero de 2 a 4 se prefieren como intermedio de producción.

Además, aquellos en los cuales n^3 es un número entero de 2 a 5, L^2 es un enlace sencillo, y $-\text{NH}-(\text{CH}_2)^{n^1}-\text{L}^a-(\text{CH}_2)^{n^2}-$ es $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ o $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ se prefiere como intermedio de producción. Además, más preferidos entre ellos son aquellos en los cuales $-\text{NH}-(\text{CH}_2)^{n^1}-\text{L}^a-(\text{CH}_2)^{n^2}-$ es $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ o $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$. Además, se prefiere aquellos en los cuales n^3 es un número entero de 2 o 5.

Además, aquellos en los cuales n^3 es un número entero de 2 a 5, L^2 es $-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})^{n^4}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$, n^4 es un número entero de 2 a 4, y $-\text{NH}-(\text{CH}_2)^{n^1}-\text{L}^a-(\text{CH}_2)^{n^2}-$ es $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ o $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ se prefiere como intermedio de producción. Más preferidos entre ellos son aquellos en los cuales n^4 es un número entero de 2 o 4. Además, aquellos en los cuales $-\text{NH}-(\text{CH}_2)^{n^1}-\text{L}^a$ es $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ o $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ se prefiere.

Los ejemplos preferidos del intermedio que son útiles para la producción del compuesto de la presente invención incluyen los ejemplificados a continuación:

(maleimid-N-il)- $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -GGFG-NH- $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -(NH-DX),
 (maleimid-N-il)- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -GGFG-NH- $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -(NH-DX),
 (maleimid-N-il)- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -GGFG-NH- $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -(NH-DX),
 (maleimid-N-il)- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -GGFG-NH- $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -(NH-DX),
 (maleimid-N-il)- $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -GGFG-NH- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -(NH-DX),
 (maleimid-N-il)- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -GGFG-NH- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -(NH-DX),
 (maleimid-N-il)- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -GGFG-NH- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -(NH-DX),
 (maleimid-N-il)- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -GGFG-NH- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -(NH-DX),
 (maleimid-N-il)- $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -GGFG-NH- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -(NH-DX),
 (maleimid-N-il)- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -GGFG-NH- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -(NH-DX),

- (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 5 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 10 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 15 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 20 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
 25 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),
 30 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX), o
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Mediante la reacción del compuesto engarce de fármacos seleccionado del grupo mencionado anteriormente de compuestos intermedios con un anticuerpo anti-Her3 o un derivado reactivo del mismo, se puede formar un enlace tioéter en un resto de enlace disulfuro presente en una parte de bisagra del anticuerpo anti-Her3 y, como resultado, se puede producir el conjugado de anticuerpo y fármaco anti-Her3 de la presente invención. En este caso, es preferible usar un derivado reactivo de un anticuerpo anti-Her3. Se prefiere particularmente un derivado reactivo obtenido reduciendo un anticuerpo anti-Her3.

Los siguientes son un compuesto el cual es más preferido como intermedio de producción.

- (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 40 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 45 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 50 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),
 55 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Además, entre el grupo de compuestos intermedios antes mencionado, los intermedios representados por la siguiente fórmula son un compuesto más preferido:

- (maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 60 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX), o

(maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Particularmente preferidos son los compuestos que están representados por la siguiente fórmula:

(maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

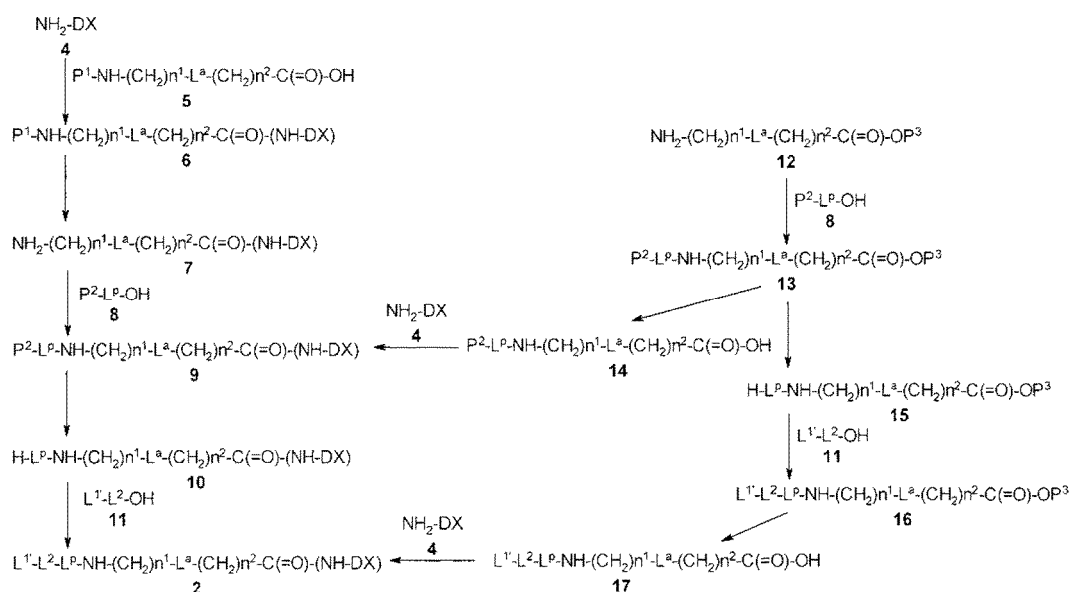
5 (maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX), o
(maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX).

2. Procedimiento de producción 2

El compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo usando como intermedio en el procedimiento de producción anterior se puede producir mediante el siguiente procedimiento, por

10

[Compuesto quím. 24]



[en la fórmula, L^{1'} corresponde a L¹ que tiene una estructura en la que el terminal se convierte en un grupo maleimidilo y P¹, P² y P³ representan un grupo protector].

15 El compuesto (6) se puede producir derivatizando el ácido carboxílico (5) en un éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similar y, en presencia de base, haciéndolo reaccionar con NH₂-DX [indicando exatecano; nombre químico: (1S,9S)-1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona] (4) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

20 Los reactivos de reacción y las condiciones que se usan comúnmente para la síntesis de péptidos se pueden emplear para la reacción. Hay varios tipos de ésteres activos, por ejemplo, puede producirse haciendo reaccionar fenoles, tales como p-nitrofenol, N-hidroxi benzotriazol, N-hidroxi succinimida o similares, con el ácido carboxílico (5) usando un agente de condensación, tal como N,N'-diciohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; además, el éster activo también se puede producir mediante una reacción del ácido carboxílico (5) con trifluoroacetato de pentafluorofenilo o similares; una reacción del ácido carboxílico (5) con hexafluorofosfito de 1-benzotriazolil oxitripirolidinofosfonio; una reacción del ácido carboxílico (5) con cianofosfonato de dietilo (procedimiento de Shioiri); una reacción del ácido carboxílico (5) con trifenilfosfina y disulfuro de 2,2'-dipiridilo (procedimiento de Mukaiyama); una reacción del ácido carboxílico (5) con un derivado de triazina, tal como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM); o similares. Además, la reacción también puede realizarse, por ejemplo, por un procedimiento de haluro de ácido por el cual el ácido carboxílico (5) se trata con haluro de ácido, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en presencia de una base.

Haciendo reaccionar el éster activo, el anhídrido de ácido mixto o el haluro de ácido del ácido carboxílico (5) obtenido como anteriormente con el compuesto (4) en presencia de una base adecuada en un disolvente inerte a una temperatura de reacción de -78 °C a 150 °C, se puede producir el compuesto (6). Por otra parte, "disolvente inerte" indica un disolvente el cual no inhibe una reacción deseada para la que se usa el disolvente.

35

Los ejemplos específicos de la base usada para cada paso descrito anteriormente incluyen un carbonato, un

alcóxido, un hidróxido o hidruro de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, etóxido sódico, butóxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidruro sódico o hidruro potásico; base organometálica representada por un alquil litio, tal como n-butil litio, o dialquilamino litio, tal como diisopropilamida de litio; base organometálica, tal como bisilamina que incluye bis(trimetilsilil)amida de litio; y base orgánica, tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Los ejemplos del disolvente inerte, el cual se usa para la reacción de la presente invención incluyen un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y dioxano; un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como benceno y tolueno; y un disolvente de amida, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Además de ellos, un disolvente de sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido y sulfolano; un disolvente de cetona, tal como acetona y metiletilcetona; y en algunos casos se puede usar un disolvente alcohólico, tal como metanol y etanol. Como alternativa, estos disolventes se pueden usar como disolventes mixtos.

En cuanto al grupo protector P¹ para el grupo amino terminal del compuesto (6), un grupo protector para un grupo amino el cual se usa generalmente para la síntesis de péptidos, por ejemplo, grupo *tert*-butiloxi carbonilo, grupo 9-fluorenilmetiloxi carbonilo y grupo benciloxi carbonilo, se pueden usar. Los ejemplos del otro grupo protector para un grupo amino incluyen un grupo alcanóilo, tal como un grupo acetilo; un grupo alcoxicarbonilo, tal como un grupo metoxicarbonilo y un grupo etoxicarbonilo; un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo parametoxibenciloxi carbonilo y un grupo para (u orto)nitroilbenciloxi carbonilo; un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo y un grupo trifenil metilo; un grupo aroilo, tal como un grupo benzoilo; y un grupo aril sulfonilo, tal como un grupo 2,4-dinitrobenzono sulfonilo y un grupo ortonitrobenzono sulfonilo. El grupo protector P¹ puede seleccionarse dependiendo de, por ejemplo, las propiedades de un compuesto que tiene un grupo amino que va a protegerse.

Desprotegiendo el grupo protector P¹ para el grupo amino terminal del compuesto (6) obtenido, puede producirse el compuesto (7). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

El compuesto (9) puede producirse derivatizando el péptido ácido carboxílico (8) que tiene el N terminal protegido con P² en un éster activo, anhídrido de ácido mixto o similar y haciéndolo reaccionar con el compuesto (7) obtenido. Las condiciones de reacción, reactivos, base y el disolvente inerte usados para la formación de un enlace peptídico entre el péptido ácido carboxílico (8) y el compuesto (7) pueden seleccionarse adecuadamente de los descritos para la síntesis del compuesto (6). El grupo protector P² puede seleccionarse adecuadamente a partir de los descritos para el grupo protector del compuesto (6), y la selección puede hacerse basándose en, por ejemplo, las propiedades del compuesto que tiene un grupo amino que va a protegerse. Como se usa generalmente para la síntesis de péptidos, repitiendo secuencialmente la reacción y desprotección del aminoácido o péptido que constituye el péptido ácido carboxílico (8) para alargamiento, también puede producirse el compuesto (9).

Desprotegiendo P² como el grupo protector para el grupo amino del compuesto (9) obtenido, puede producirse el compuesto (10). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

Es posible producir el compuesto (2) derivatizando el ácido carboxílico (11) en un éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similar y haciéndolo reaccionar con el compuesto (10) obtenido. bases y disolventes usados para formar un enlace de péptido entre el derivado de ácido carboxílico (11) y el compuesto (10) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

El compuesto (9) también puede producirse por el siguiente procedimiento, por ejemplo.

El compuesto (13) se puede producir derivatizando el péptido ácido carboxílico (8) que tiene el N terminal protegido con P² en un éster activo, anhídrido de ácido mixto o similar y haciéndolo reaccionar con el compuesto de amina (12) que tiene el grupo carboxi protegido. con P³ en presencia de una base. Las condiciones de reacción, reactivos, base y el disolvente inerte usados para la formación de un enlace peptídico entre el péptido ácido carboxílico (8) y el compuesto (12) pueden seleccionarse adecuadamente de los descritos para la síntesis del compuesto (6).

El grupo protector P² para el grupo amino del compuesto (13) no está particularmente limitado si es un grupo protector que se usa comúnmente. Específicamente, los ejemplos del grupo protector para un grupo hidroxilo incluyen un grupo alcoximetilo, tal como un grupo metoximetilo; un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, grupo 4-metoxibencilo y grupo trifenilmetilo; un grupo alcanóilo, tal como un grupo acetilo; un grupo aroilo, tal como un grupo benzoilo; y un grupo sililo, tal como un grupo *tert*-butil difenilsililo. El grupo carboxi puede estar protegido por un éster con un grupo alquilo como un grupo metilo, grupo etilo y grupo *tert*-butilo, un grupo alilo o un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo. En cuanto al grupo amino, un grupo alquilo carbonilo, tal como un grupo *tert*-butiloxi carbonilo, grupo metoxicarbonilo y grupo etoxicarbonilo; un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo aliloxicarbonilo, grupo 9-fluorenilmetiloxi carbonilo, grupo benciloxi carbonilo, grupo parametoxibenciloxi carbonilo y grupo para (u orto)nitroilbenciloxi carbonilo; un grupo alcanóilo, tal como un grupo acetilo; un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo y un grupo trifenil metilo; un grupo aroilo, tal como un grupo benzoilo; y se puede mencionar

un grupo arilsulfonilo, tal como un grupo 2,4-dinitrobencenosulfonilo o un grupo ortonitrobencenosulfonilo.

Como para el grupo protector P^3 para un grupo carboxi, puede usarse un grupo protector usado comúnmente como grupo protector para un grupo carboxi en química sintética orgánica, en particular, síntesis de péptidos. Un grupo carboxilo puede protegerse como un éster con un grupo alquilo, tal como un grupo metilo, un grupo etilo o un *terc*-butilo, un grupo alilo y un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo.

En tal caso, es preferible que el grupo protector de un grupo amino y el grupo protector de un grupo carboxi se puedan retirar mediante un procedimiento diferente o condiciones diferentes. Por ejemplo, un ejemplo representativo incluye una combinación en la que P^2 es un grupo *terc*-butiloxi carbonilo y P^3 es un grupo bencilo. Los grupos protectores pueden seleccionarse entre los mencionados anteriormente dependiendo de, por ejemplo, las propiedades de un compuesto que tiene un grupo amino y un grupo carboxi que va a protegerse. Para la retirada de los grupos protectores, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

Desprotegiendo el grupo protector P^3 para el grupo carboxi del compuesto (13) obtenido, puede producirse el compuesto (14). En esta desprotección, los reactivos y las condiciones se seleccionan dependiendo del grupo protector.

El compuesto (9) puede producirse derivatizando el compuesto (14) obtenido en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similares, y haciendo reaccionar con el compuesto (4) en presencia de una base. Para la reacción, también pueden usarse reactivos de reacción y condiciones que se usan generalmente para la síntesis de péptidos, y las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes inertes usados para la reacción pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

El compuesto (2) también puede producirse por el siguiente procedimiento, por ejemplo.

Desprotegiendo el grupo protector P^2 para el grupo amino del compuesto (13), puede producirse el compuesto (15). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

El compuesto (16) puede producirse derivatizando el derivado de ácido carboxílico (11) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similares, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (15) obtenido en presencia de una base. Las condiciones de reacción, reactivos, base y el disolvente inerte usados para la formación de un enlace de amida entre el péptido ácido carboxílico (11) y el compuesto (15) pueden seleccionarse adecuadamente de los descritos para la síntesis del compuesto (6).

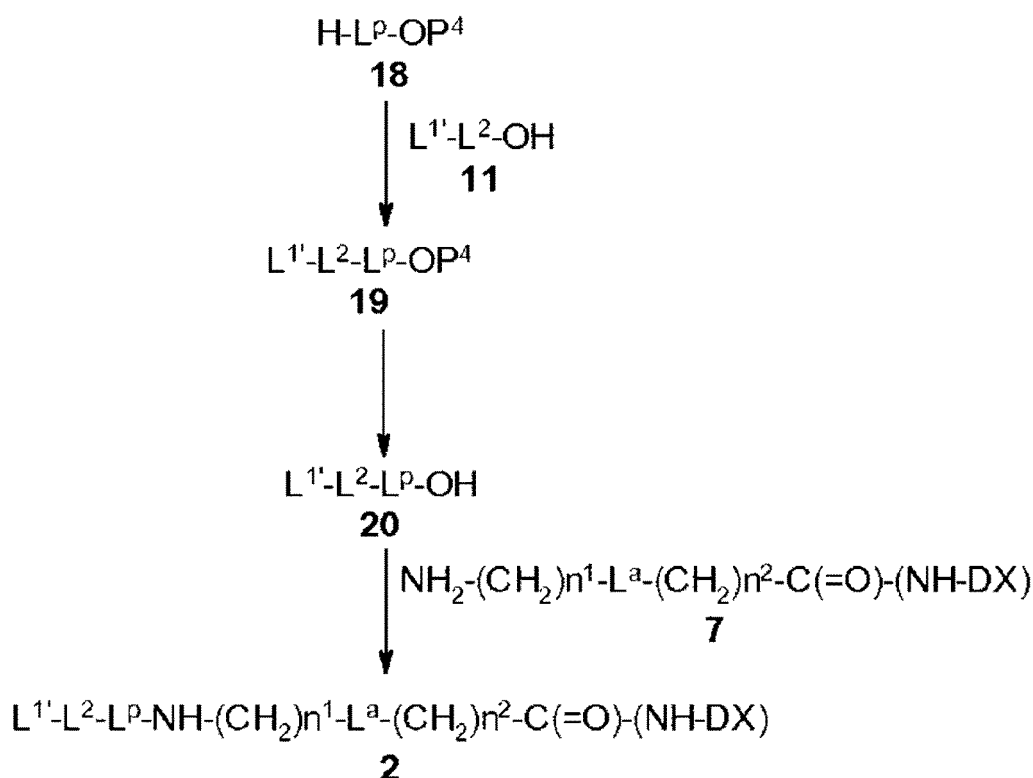
Desprotegiendo el grupo protector del grupo carboxi del compuesto (16) obtenido, se puede producir el compuesto (17). En esta desprotección, se puede llevar a cabo de forma similar a la desprotección del grupo carboxi para producir el compuesto (14).

El compuesto (2) puede producirse derivatizando el compuesto (17) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similares, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (4) en presencia de una base. Para la reacción, también pueden usarse reactivos de reacción y condiciones que se usan generalmente para la síntesis de péptidos, y las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes inertes usados para la reacción pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

3. Procedimiento de producción 3

El compuesto representado por la fórmula (2) usado como intermedio también se puede producir mediante el siguiente procedimiento.

[Compuesto quím. 25]



[en la fórmula, L^{1'} corresponde a L¹ que tiene una estructura en la que el terminal se convierte en un grupo maleimidilo y P⁴ representa un grupo protector].

El compuesto (19) se puede producir derivatizando el compuesto (11) en éster activo, anhídrido de ácido mixto o similar y haciéndolo reaccionar con el péptido ácido carboxílico (18) que tiene el C terminal protegido con P⁴ en presencia de una base. Las condiciones de reacción, reactivos, base y el disolvente inerte usados para la formación de un enlace peptídico entre el péptido ácido carboxílico (18) y el compuesto (11) pueden seleccionarse adecuadamente de los descritos para la síntesis del compuesto (6). El grupo protector P⁴ para el grupo carboxi del compuesto (18) puede seleccionarse adecuadamente de los grupos protectores mencionados anteriormente.

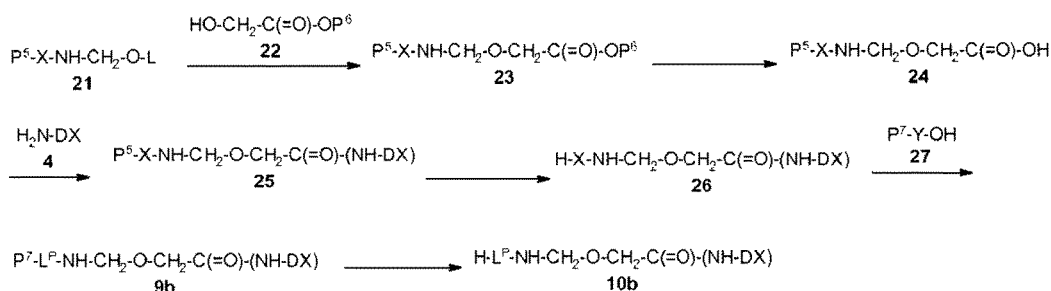
Desprotegiendo el grupo protector del grupo carboxi del compuesto (19) obtenido, se puede producir el compuesto (20). En esta desprotección, se puede realizar de forma similar a la desprotección del grupo carboxi para producir el compuesto (14).

El compuesto (2) puede producirse derivatizando el compuesto (20) obtenido en éster activo, anhídrido de ácido mixto o similar y haciéndolo reaccionar con el compuesto (7). Para la reacción, también pueden usarse reactivos de reacción y condiciones que se usan generalmente para la síntesis de péptidos, y las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes inertes usados para la reacción pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

4. Procedimiento de producción 4

A continuación en el presente documento, dentro del producto intermedio de producción (10) descrito en el procedimiento de producción 2, el procedimiento para producir el compuesto (10b) que tiene n¹ = 1 y L^a = 0 se describe con detalle. El compuesto representado por la fórmula (10b), una sal o un solvato del mismo se puede producir de acuerdo con el siguiente procedimiento, por ejemplo.

[Compuesto quím. 26]



[en la fórmula, L^p es como se ha definido anteriormente, L representa un grupo acilo que incluye un grupo alcanóilo, como un grupo acetilo o un grupo aroílo, tal como un grupo benzoílo, o representa un átomo de hidrógeno o similar, X e Y representan un oligopéptido que consta de 1 a 3 aminoácidos, P⁵ y P⁷ representan un grupo protector para un grupo amino y P⁶ representa un grupo protector para un grupo carboxi].

Un compuesto representado por la fórmula (21) se puede producir usando o aplicando el procedimiento descrito en la Patente japonesa abierta al público n.º 2002-60351 o la bibliografía (J. Org. Chem., Vol. 51, página 3196, 1986), y si es necesario, retirando los grupos protectores o modificando los grupos funcionales. Como alternativa, también se puede obtener tratando un aminoácido con un grupo amino terminal protegido o una amida ácida de un oligopéptido con un grupo amino protegido con aldehído o cetona.

Haciendo reaccionar el compuesto (21) con el compuesto (22) que tiene un grupo hidroxilo en condiciones de temperatura que varían desde bajo enfriamiento hasta temperatura ambiente en un disolvente inerte en presencia de un ácido o una base, puede producirse el compuesto (23).

En este caso, ejemplos del ácido que se puede usar pueden incluir ácido inorgánico, tal como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido bórico; un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido cítrico, ácido paratolueno sulfónico y ácido metano sulfónico; y un ácido de Lewis tal como tetrafluoroborato, cloruro de cinc, cloruro de estaño, cloruro de aluminio y cloruro de hierro. Entre ellos, se prefieren los ácidos sulfónicos y es particularmente preferible el ácido paratolueno sulfónico. En cuanto a la base, cualquiera de las bases mencionadas anteriormente se puede seleccionar y usar de forma adecuada. Los ejemplos preferidos del mismo incluyen un alcóxido de metal alcalino tal como *tert*-butóxido potásico, un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico; hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico e hidruro potásico; base organometálica representada por dialquilamino litio, tal como diisopropilamida de litio; y base organometálica de bisililamina, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio.

Los ejemplos del disolvente que se va a usar para la reacción incluyen un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; y un disolvente de hidrocarburo aromático como benceno y tolueno. Estos disolventes se pueden preparar mezclados con agua.

Además, el grupo protector para un grupo amino representado como P⁵ no está particularmente limitado si es un grupo comúnmente usado para la protección de un grupo amino. Los ejemplos representativos pueden incluir los grupos protectores para un grupo amino que se describen en el Procedimiento de producción 2. Sin embargo, el grupo protector de un grupo amino se representa como P⁵ puede escindirse en el transcurso de la reacción. En tal caso, se puede reintroducir un grupo protector realizando apropiadamente una reacción con un reactivo adecuado para proteger un grupo amino según se requiera.

El compuesto (24) se puede derivar retirando el grupo protector P⁶ del compuesto (23). En el presente documento, aunque los ejemplos representativos del grupo protector para un grupo carboxi representado como P⁶ se describen en el Procedimiento de producción 2, puede seleccionarse apropiadamente de estos ejemplos. En el compuesto (23), es deseable que el grupo protector P⁵ para un grupo amino y el grupo protector P⁶ para un grupo carboxi sean los grupos protectores que pueden retirarse mediante un procedimiento diferente o condiciones diferentes. Por ejemplo, un ejemplo representativo puede incluir una combinación en la que P⁵ es un grupo 9-fluorenilmetiloxycarbonilo y P⁶ es un grupo bencilo. Los grupos protectores pueden seleccionarse dependiendo de, por ejemplo, las propiedades de un compuesto que tiene un grupo amino y un grupo carboxi a proteger. Para la retirada de los grupos protectores, los reactivos y las condiciones se seleccionan dependiendo del grupo protector.

El compuesto (26) se puede producir derivatizando el compuesto (24) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similar y haciéndolo reaccionar con el compuesto (4) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en presencia de una base. para producir el compuesto (25) seguido de la retirada del grupo protector P⁵ del compuesto (25) obtenido. Para la reacción entre el compuesto (4) y el ácido carboxílico (24) y la reacción para retirar el grupo protector P⁶, se pueden usar los mismos reactivos y condiciones de reacción que los descritos para el Procedimiento de producción 2.

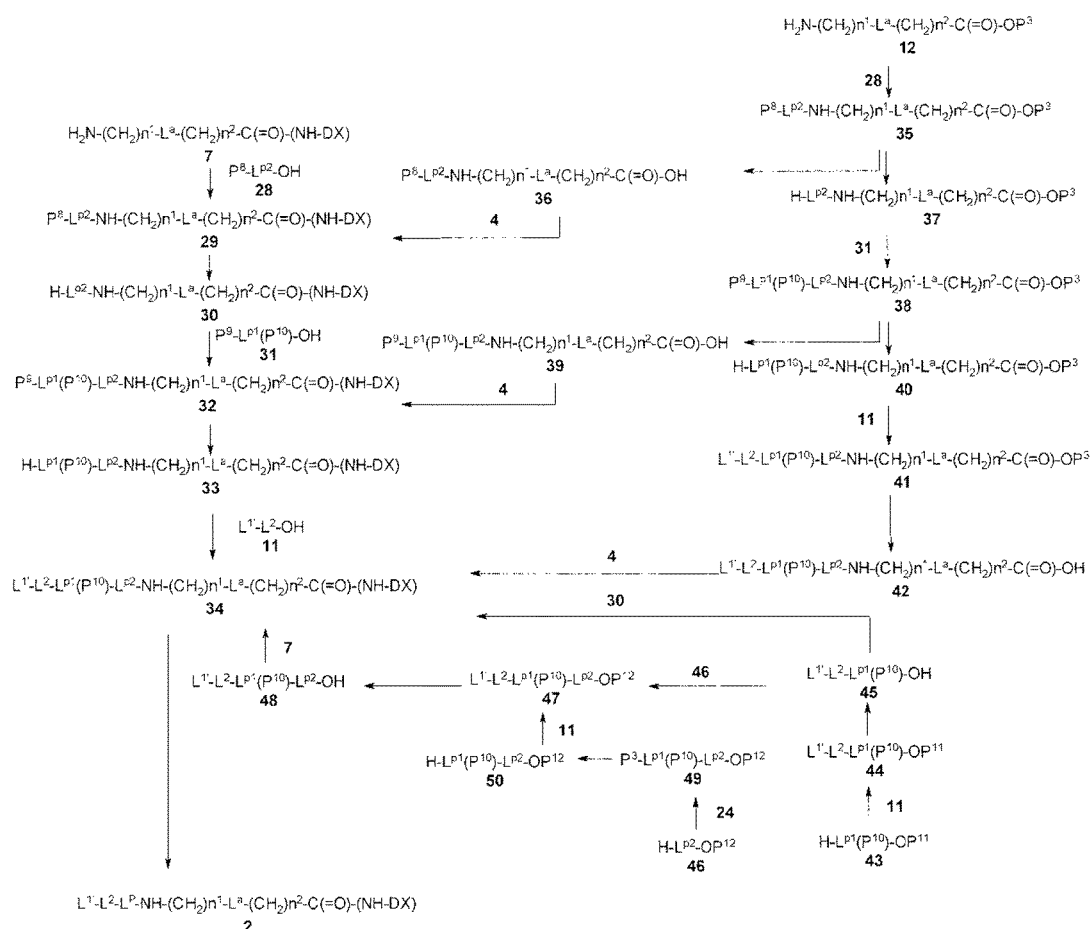
El compuesto (10b) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (26) con un aminoácido con un grupo

amino terminal protegido o el oligopéptido (27) con un grupo amino protegido para producir el compuesto (9b) y retirar el grupo protector P⁷ del compuesto (9b) obtenido. El grupo protector para un grupo amino representado como P⁷ no está particularmente limitado si se usa generalmente para la protección de un grupo amino. Los ejemplos representativos de los mismos incluyen los grupos protectores para un grupo amino que se describen en el Procedimiento de producción 2. Para retirar el grupo protector, se seleccionan los reactivos y las condiciones según el grupo protector. Para la reacción entre el compuesto (26) y el compuesto (27), se pueden emplear los reactivos de reacción y las condiciones que se usan comúnmente para la síntesis de péptidos. El compuesto (10b) producido mediante el procedimiento mencionado anteriormente puede derivatizarse en el compuesto (1) de la presente invención de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

5. Procedimiento de producción 5

El compuesto representado por la fórmula (2) como intermedio también se puede producir mediante el procedimiento que se muestra a continuación.

[Compuesto quím. 27]



[en la fórmula, L¹ corresponde a L¹ que tiene una estructura en la que el terminal se convierte en un grupo maleimidilo, L^P representa una estructura que consiste en -L^{P1}-L^{P2}-, y P³, P⁸, P⁹, P¹⁰, P¹¹ y P¹² representan un grupo protector].

Debido a que L^P se forma conectando L^{P1} a L^{P2} , el aminoácido hidrófilo en el N terminal de L^P se obtiene a partir de L^{P1} y, por tanto, los que tienen un aminoácido hidrófilo en el N terminal se emplean adecuadamente como L^{P1} . Por otra parte, pueden estar presentes una pluralidad de aminoácidos hidrófilos. Además, cuando se emplea L^{P2} con aminoácido hidrófilo, se puede producir L^P que tiene varios aminoácidos hidrófilos en el N terminal de L^P o en el N terminal y en otras posiciones dependiendo de la ubicación del aminoácido hidrófilo.

El compuesto (29) se puede producir derivatizando el péptido o aminoácido (28) que tiene el N terminal protegido con P² en un éster activo, anhídrido de ácido mixto o similar y haciéndolo reaccionar con el compuesto (7) obtenido. Las condiciones de reacción, los reactivos, la base y el disolvente usados para la formación de un enlace amida entre el péptido o aminoácido (28) y el compuesto (7) pueden seleccionarse adecuadamente de los descritos para la síntesis del compuesto (6). El grupo protector P⁸ para un grupo amino se puede seleccionar adecuadamente de los

descritos para el grupo protector del compuesto (6), y la selección se puede hacer basándose en las propiedades del compuesto o similares. Como se usa generalmente para la síntesis de péptidos, repitiendo secuencialmente la reacción y la desprotección del aminoácido o péptido que constituye el péptido o aminoácido (28) para alargamiento, también puede producirse el compuesto (29).

- 5 Mediante la desprotección de P⁸ como grupo protector del grupo amino del compuesto (29) obtenido, puede producirse el compuesto (23). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

El compuesto (32) se puede producir derivatizando el aminoácido o péptido (31) que tiene el N terminal protegido con P⁸ y el grupo carboxi protegido, grupo hidroxilo o grupo amino en la cadena lateral protegida en éster activo, anhídrido de ácido mixto o similares y haciéndolo reaccionar con el compuesto (30) obtenido. Las condiciones de reacción, los reactivos, la base y el disolvente inerte usados para la formación de un enlace peptídico entre el aminoácido o péptido (31) y el compuesto (30) pueden seleccionarse adecuadamente de los descritos para la síntesis del compuesto (6). En cuanto a los grupos protectores P⁸ y P⁹, los grupos protectores pueden seleccionarse adecuadamente de los descritos como grupo protector para un grupo amino, grupo carboxi o grupo hidroxilo del compuesto (6). Sin embargo, en tal caso, es necesario que el grupo protector P⁹ para un grupo amino y el grupo protector P¹⁰ para un grupo funcional en la cadena lateral se puedan retirar mediante un procedimiento diferente o condiciones diferentes. Por ejemplo, un ejemplo representativo incluye una combinación en el caso de que P⁹ sea un grupo 9-fluorenilmetiloxycarbonilo y P¹⁰ sea un grupo *tert*-butilo o similar como grupo protector para un grupo carboxi, un grupo metoximetilo o similar como grupo protector para un grupo hidroxilo, o un grupo *tert*-butiloxycarbonilo o similar como grupo protector para un grupo amino. El grupo protector P¹⁰ para un grupo funcional en una cadena lateral es preferentemente un grupo protector que puede desprotegerse mediante un tratamiento en condiciones ácidas. Sin embargo, no se limita al mismo, y puede seleccionarse entre los mencionados anteriormente dependiendo de, por ejemplo, las propiedades del grupo amino, grupo carboxilo o un grupo hidroxilo de un compuesto que se va a proteger. Para la retirada de los grupos protectores, los reactivos y las condiciones se seleccionan dependiendo del grupo protector. Como se usa generalmente para la síntesis de péptidos, repitiendo secuencialmente la reacción y la desprotección del aminoácido o péptido constituyente para alargamiento, también puede producirse el compuesto (32).

Mediante la desprotección de P⁹ como grupo protector del grupo amino terminal del compuesto (32) obtenido, puede producirse el compuesto (33). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

Es posible producir el compuesto (34) derivatizando el derivado de ácido carboxílico (11) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similar y haciéndolo reaccionar con el compuesto (33) obtenido. En el presente documento, el derivado de ácido carboxílico (11) es un compuesto con una estructura en la que el terminal conector de L¹ tiene un grupo maleimidilo.

35 Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de péptido entre el derivado de ácido carboxílico (11) y el compuesto (33) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

Desprotegiendo el grupo protector P¹⁰ para el grupo carboxi, grupo hidroxilo o grupo amino en la cadena lateral de aminoácidos del resto peptídico del compuesto (34) obtenido, se puede producir el compuesto (2). Los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

El compuesto (29) también puede producirse por el siguiente procedimiento, por ejemplo.

El compuesto (35) se puede producir derivatizando el péptido o aminoácido (28) que tiene el N terminal protegido con P⁸ en un éster activo, anhídrido de ácido mixto o similar y haciéndolo reaccionar con el compuesto de amina (12) que tiene el grupo carboxi terminal protegido con P³ en presencia de una base. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de péptido entre el péptido o aminoácido (28) y el compuesto (12) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6). El grupo protector P⁸ para un grupo amino del compuesto (35) puede seleccionarse y usarse adecuadamente entre los descritos como grupo protector para el compuesto (6). En cuanto al grupo protector P³ para un grupo carboxi, se puede usar un grupo protector comúnmente usado como grupo protector para un grupo carboxi en la química sintética orgánica, en particular, la síntesis de péptidos. Los ejemplos específicos incluyen éster de alquilo tal como grupo metilo, grupo etilo y *tert*-butilo, éster alílico y éster bencílico, y puede seleccionarse y usarse adecuadamente entre los grupos protectores que se describen para el compuesto (6). En tal caso, es necesario que el grupo protector P⁸ para un grupo amino y el grupo protector P³ para un grupo carboxi pueda retirarse por un procedimiento diferente o condiciones diferentes. Por ejemplo, un ejemplo representativo incluye una combinación en la que P⁸ es un grupo *tert*-butiloxi carbonilo y P³ es un grupo bencilo. Los grupos protectores pueden seleccionarse entre los mencionados anteriormente dependiendo de, por ejemplo, las propiedades de un compuesto que tiene un grupo amino y un grupo carboxi que va a protegerse. Para la retirada de los grupos protectores, los reactivos y las condiciones se seleccionan dependiendo del grupo protector.

Desprotegiendo el grupo protector P³ para el grupo carboxi del compuesto (35) obtenido, puede producirse el compuesto (36). En esta desprotección, los reactivos y las condiciones se seleccionan dependiendo del grupo protector.

- 5 El compuesto (29) puede producirse derivatizando el compuesto (36) obtenido en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similares, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (4) en presencia de una base. Para la reacción, también pueden usarse reactivos de reacción y condiciones que se usan generalmente para la síntesis de péptidos, y las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para la reacción pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

El compuesto (32) también puede producirse por el siguiente procedimiento, por ejemplo.

- 10 Desprotegiendo el grupo protector P⁸ para el grupo amino del compuesto (35), puede producirse el compuesto (37). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

- 15 El compuesto (38) se puede producir derivatizando el aminoácido o péptido (31) en un éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similares, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (37) obtenido en presencia de una base. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de amida entre el aminoácido o péptido (31) y el compuesto (37) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6). En tal caso, es necesario que el grupo protector P⁹ y P¹⁰ del aminoácido o péptido (31) y el grupo protector P³ para el compuesto (37) puedan retirarse por un procedimiento diferente o condiciones diferentes. Por ejemplo, un ejemplo representativo incluye una combinación en la cual P⁹ es un grupo 9-fluorenilmetiloxi carbonilo, P¹⁰ es un grupo *terc*-butiloxi carbonilo, grupo *terc*-butilo o un grupo metoximetilo, y P³ es un grupo bencilo. Además, el grupo protector P¹⁰ para un grupo funcional en una cadena lateral es preferentemente un grupo protector que puede desprotegerse mediante un tratamiento en condiciones ácidas como se describe anteriormente. Sin embargo, no se limita al mismo, y puede seleccionarse entre los mencionados anteriormente dependiendo de, por ejemplo, las propiedades del grupo amino, grupo carboxilo o un grupo hidroxilo de un compuesto que se va a proteger. Para la retirada de los grupos protectores, los reactivos y las condiciones se seleccionan dependiendo del grupo protector.

Desprotegiendo el grupo protector P³ para el grupo carboxi del compuesto (38) obtenido, puede producirse el compuesto (39). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

- 30 El compuesto (32) puede producirse derivatizando el compuesto (39) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similares, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (4) en presencia de una base. Para la reacción, también pueden usarse reactivos de reacción y condiciones que se usan generalmente para la síntesis de péptidos, y las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para la reacción pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

El compuesto (34) también puede producirse por el siguiente procedimiento, por ejemplo.

- 35 Desprotegiendo el grupo protector P⁹ para el grupo amino del compuesto (38), puede producirse el compuesto (40). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

- 40 El compuesto (41) puede producirse derivatizando el derivado de ácido carboxílico (11) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similares, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (40) obtenido en presencia de una base. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de amida entre el derivado de ácido carboxílico (11) y el compuesto (40) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

Desprotegiendo el grupo protector P³ para el grupo carboxi del compuesto (41) obtenido, puede producirse el compuesto (42). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

- 45 El compuesto (34) puede producirse derivatizando el compuesto (42) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similares, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (4) en presencia de una base. Para la reacción, también pueden usarse reactivos de reacción y condiciones que se usan generalmente para la síntesis de péptidos, y las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para la reacción pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

- 50 El compuesto (34) también puede producirse por el siguiente procedimiento, por ejemplo.

- 55 El compuesto (44) se puede producir derivatizando el derivado de ácido carboxílico (11) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similar y haciéndolo reaccionar con el aminoácido o péptido (43) que tiene el grupo carboxi protegido con P¹¹ y el grupo carboxi, grupo hidroxilo o grupo amino en la cadena lateral protegida con P¹⁰ en presencia de una base. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de amida entre el derivado de ácido carboxílico (11) y el compuesto (43) pueden seleccionarse adecuadamente

entre los descritos para la síntesis del compuesto (6). En cuanto a los grupos protectores P^{10} y P^{11} del compuesto (44), los grupos protectores pueden seleccionarse adecuadamente de los descritos como grupo protector para un grupo carboxi, grupo hidroxilo o grupo amino del compuesto (6). Por otra parte, en tal caso, es necesario que el grupo protector P^{11} para un grupo carboxi y el grupo protector P^{10} para un grupo funcional en la cadena lateral se puedan retirar mediante un procedimiento diferente o condiciones diferentes. Por ejemplo, un ejemplo representativo incluye una combinación en la que P^{11} es un grupo bencilo y P^{10} es un grupo *terc*-butilo o similar como un grupo protector para un grupo carboxi, un grupo metoximetilo o similar como grupo protector para un grupo hidroxilo, o un grupo *terc*-butiloxicarbonilo o similar como grupo protector para un grupo amino. El grupo protector P^{10} para un grupo funcional en una cadena lateral es preferentemente un grupo protector que puede desprotegerse mediante un tratamiento en condiciones ácidas. Sin embargo, no se limita al mismo, y puede seleccionarse entre los mencionados anteriormente dependiendo de, por ejemplo, las propiedades del grupo amino, grupo carboxilo o un grupo hidroxilo de un compuesto que se va a proteger. Para retirar el grupo protector, se pueden seleccionar los reactivos y las condiciones según el grupo protector.

Desprotegiendo el grupo protector P^{11} para el grupo carboxi del compuesto (44) obtenido, puede producirse el compuesto (45). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

El compuesto (34) puede producirse derivatizando el compuesto (45) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similares, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (30) en presencia de una base. Para la reacción, también pueden usarse reactivos de reacción y condiciones que se usan generalmente para la síntesis de péptidos, y las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para la reacción pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

El compuesto (47) puede producirse derivatizando el compuesto (45) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similares, y haciéndolo reaccionar con el aminoácido o péptido (46) que tiene un grupo carboxi protegido con P^{12} en presencia de una base. Para la reacción, se pueden usar los reactivos de reacción y las condiciones comúnmente usadas para la síntesis de péptidos y las condiciones de reacción, los reactivos, la base y el disolvente se pueden seleccionar adecuadamente de los descritos para la síntesis del compuesto (6). En cuanto a los grupos protectores P^{10} y P^{12} del compuesto (47), los grupos protectores pueden seleccionarse y usarse adecuadamente de los descritos como grupo protector para un grupo carboxi, grupo hidroxilo o grupo amino del compuesto (6). Por otra parte, en tal caso, es necesario que el grupo protector P^{12} para un grupo carboxi y el grupo protector P^{10} para un grupo funcional en la cadena lateral se puedan retirar mediante un procedimiento diferente o condiciones diferentes. Por ejemplo, un ejemplo representativo incluye una combinación en la que P^{12} es un grupo bencilo y P^{10} es un grupo *terc*-butilo o similar como un grupo protector para un grupo carboxi, un grupo metoximetilo o similar como grupo protector para un grupo hidroxilo, o un grupo *terc*-butiloxicarbonilo o similar como grupo protector para un grupo amino. El grupo protector P^{10} para un grupo funcional en una cadena lateral es preferentemente un grupo protector que puede desprotegerse mediante un tratamiento en condiciones ácidas. Sin embargo, no se limita al mismo, y puede seleccionarse entre los mencionados anteriormente dependiendo de, por ejemplo, las propiedades del grupo amino, grupo carboxilo o un grupo hidroxilo de un compuesto que se va a proteger. Para retirar el grupo protector, se pueden seleccionar los reactivos y las condiciones según el grupo protector. Además, el compuesto (47) también se puede producir repitiendo secuencialmente la reacción y la desprotección del aminoácido o péptido constituyente para alargamiento.

Desprotegiendo el grupo protector P^{12} para el grupo carboxi del compuesto (47) obtenido, puede producirse el compuesto (48). Los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

El compuesto (34) puede producirse derivatizando el compuesto (48) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similares, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (7) en presencia de una base. Para la reacción, también pueden usarse reactivos de reacción y condiciones que se usan generalmente para la síntesis de péptidos, y las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para la reacción pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

El compuesto (47) también puede producirse por el siguiente procedimiento, por ejemplo.

El péptido (49) se puede producir derivatizando el aminoácido o péptido (46) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similar y haciéndolo reaccionar con el aminoácido o péptido (31) que tiene el N terminal protegido con P^9 y el grupo carboxi, grupo hidroxilo o grupo amino en la cadena lateral protegidos con P^{10} en presencia de una base. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de péptido entre el aminoácido o péptido (46) y el aminoácido o péptido (31) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6). Por otra parte, en este caso, es necesario que el grupo protector P^{12} para un grupo carboxi del aminoácido o péptido (46) y el grupo protector P^9 y P^{10} para el aminoácido o péptido (31) se puedan retirar de la misma manera que se describe anteriormente pero mediante un procedimiento diferente o condiciones diferentes. Por ejemplo, un ejemplo representativo incluye una combinación en la cual P^9 es un grupo 9-fluorenilmetiloxi carbonilo, P^{10} es un grupo *terc*-butilo o similar como un grupo protector para un grupo carboxi, un grupo metoximetilo o similar como grupo protector para un grupo hidroxilo, o un grupo *terc*-butiloxicarbonilo como grupo protector o similar para un grupo amino, y P^{12} es un grupo bencilo. El grupo protector P^{10} para un grupo

5 funcional en una cadena lateral es preferentemente un grupo protector que puede desprotegerse mediante un tratamiento en condiciones ácidas. Sin embargo, no se limita al mismo, y puede seleccionarse entre los mencionados anteriormente dependiendo de, por ejemplo, las propiedades del grupo amino, grupo carboxilo o un grupo hidroxilo de un compuesto que se va a proteger. Para retirar el grupo protector, se pueden seleccionar los reactivos y las condiciones según el grupo protector.

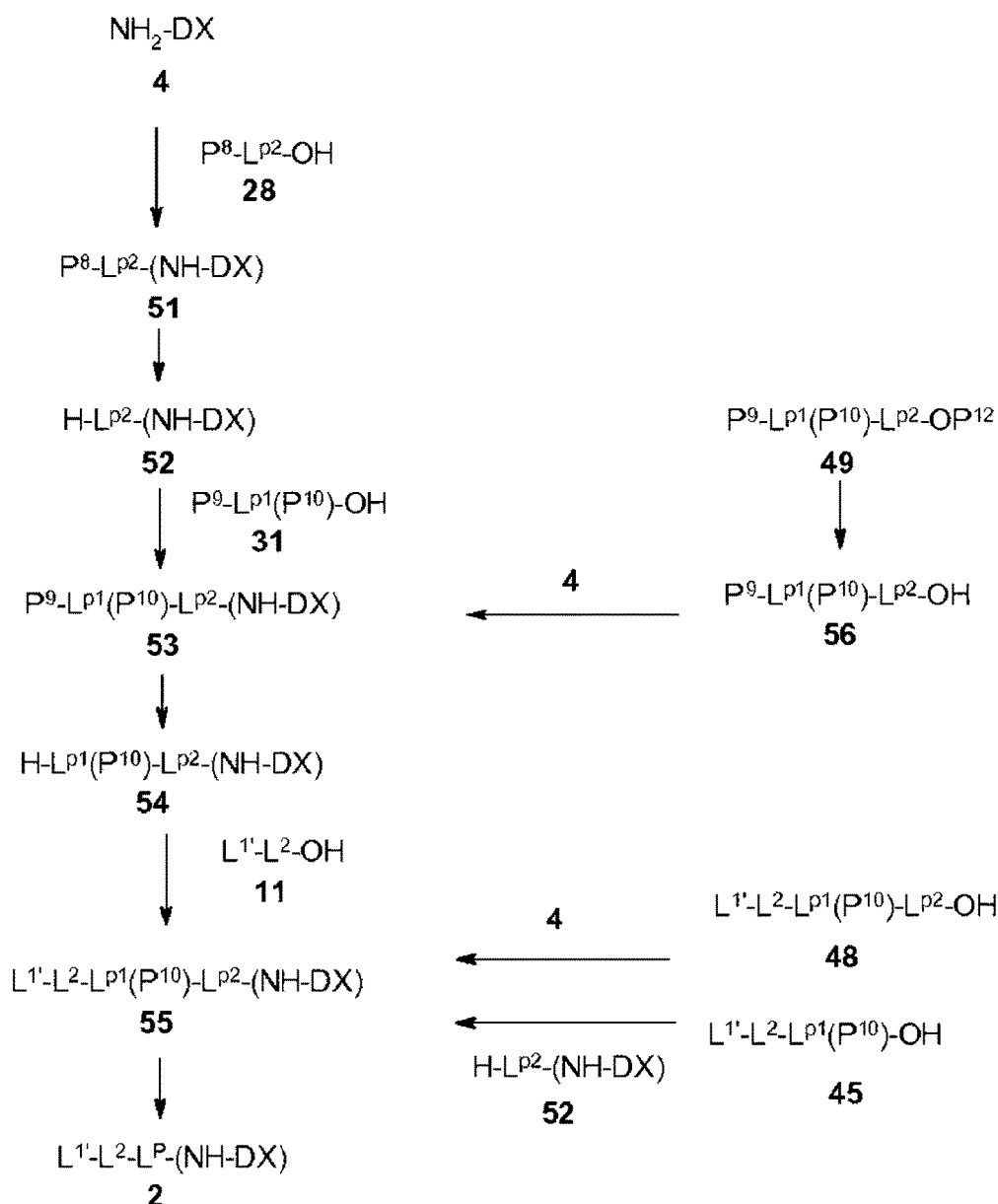
Desprotegiendo el grupo protector P⁹ para el N terminal del péptido (49) obtenido, puede producirse el compuesto (50). Los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

10 El compuesto (47) puede producirse derivatizando el derivado de ácido carboxílico (11) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similares, y haciéndolo reaccionar con el péptido (50) obtenido en presencia de una base. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de amida entre el derivado de ácido carboxílico (11) y el péptido (50) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

6. Procedimiento de producción 6

15 Dentro del intermedio de producción (2), aquellos en los que el engarce tiene una estructura representada por -L¹-L²-L^P-, y dicho L^P es el residuo peptídico que contiene un aminoácido hidrofílico en el N terminal y dicho aminoácido hidrofílico ubicado en el N terminal es diferente a la glicina, también pueden producirse por el siguiente procedimiento.

[Compuesto quím. 28]



[en la fórmula, $\text{L}^{1'}$ corresponde a L^1 que tiene una estructura en la que el terminal se modifica a un grupo maleimidilo, L^P representa una estructura que consiste en $-\text{L}^{p1}\text{-L}^{p2}-$, y P^8 , P^9 , P^{10} y P^{12} representan un grupo protector].

Debido a que L^P se forma conectando L^{p1} a L^{p2} , el aminoácido hidrófilo en el N terminal de L^P se obtiene a partir de L^{p1} y, por tanto, los que tienen un aminoácido hidrófilo en el N terminal se emplean adecuadamente como L^{p1} . Por otra parte, pueden estar presentes varios aminoácidos hidrófilos. Además, cuando se emplea L^{p2} con aminoácido hidrófilo, L^P que tiene una pluralidad de aminoácidos hidrófilos en el N terminal de L^P o en el N terminal y en otras posiciones puede producirse dependiendo de su ubicación del aminoácido hidrófilo.

El compuesto (51) se puede producir derivatizando el péptido o aminoácido (28) descrito en el Procedimiento de producción 5, que tiene el N terminal protegido con P^8 , en un éster activo, anhídrido de ácido mixto o similar, y reacciona con el compuesto (4) y una sal del mismo. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de péptido entre el péptido o aminoácido (28) y el compuesto (4) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6). El grupo protector P^8 se puede seleccionar y usar de forma adecuada entre los descritos como grupo protector para el compuesto (6), y se puede seleccionar dependiendo, por ejemplo, de una propiedad del compuesto que tiene un grupo amino a proteger. Además, como se usa generalmente para la síntesis de péptidos, repitiendo secuencialmente la reacción y la desprotección del aminoácido o péptido que constituye el péptido o aminoácido (28) para alargamiento, también puede producirse el compuesto (51).

Desprotegiendo el grupo protector P^8 para el grupo amino del compuesto (51) obtenido, puede producirse el

compuesto (52). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

- 5 El compuesto (53) se puede producir derivatizando el aminoácido o péptido (31) que tiene el N terminal protegido con P^9 y el grupo carboxi, grupo hidroxilo o grupo amino en la cadena lateral protegida con P^{10} como se describe en el Procedimiento de producción 4 en activos éster, anhídrido de ácido mixto o similar y haciéndolo reaccionar con el compuesto (52) obtenido. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de péptido entre el aminoácido o péptido (31) y el compuesto (52) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6). Los grupos protectores P^9 y P^{10} son los mismos que los descritos en el Procedimiento de producción 5. Además, como se usa generalmente para la síntesis de péptidos, repitiendo
- 10 secuencialmente la reacción y la desprotección del aminoácido o péptido constituyente para alargamiento, también puede producirse el compuesto (53).

Mediante la desprotección de P^9 como el grupo protector del grupo amino del compuesto (53) obtenido, puede producirse el compuesto (54). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

- 15 Es posible producir el compuesto (55) derivatizando el derivado de ácido carboxílico (11) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similar y haciéndolo reaccionar con el compuesto (54) obtenido. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de péptido entre el derivado de ácido carboxílico (11) y el compuesto (54) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).
- 20 Desprotegiendo el grupo protector P^{10} para el grupo carboxi, grupo hidroxilo o grupo amino del compuesto (55) obtenido, se puede producir el compuesto (2). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

El compuesto (53) también puede producirse por el siguiente procedimiento, por ejemplo.

- 25 Desprotegiendo el grupo protector P^{12} para el grupo carboxi del compuesto (49), descrito en el Procedimiento de producción 5, se puede producir el péptido (56). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

- 30 El compuesto (53) puede producirse derivatizando el péptido (56) obtenido en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similar y haciéndolo reaccionar con el compuesto (4) o una sal del mismo. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de péptido entre el compuesto (56) y el compuesto (4) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

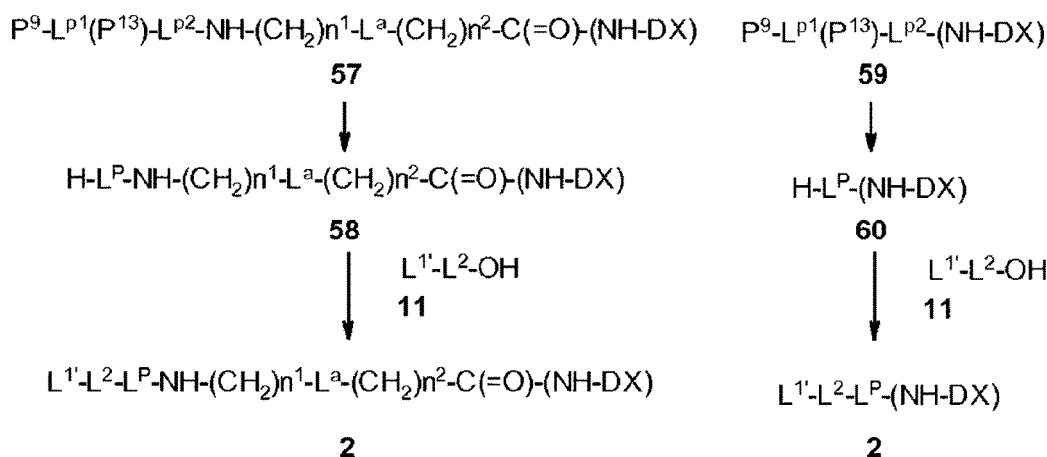
El compuesto (55) también puede producirse por el siguiente procedimiento, por ejemplo.

- 35 El compuesto (55) se puede producir derivatizando el compuesto (48) descrito en el Procedimiento de producción 5 en éster activo, anhídrido de ácido mixto o similar, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (4) en presencia de una base, o el aminoácido o péptido (45) descrito en el Procedimiento de producción 5 en éster activo, anhídrido de ácido mixto o similar, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (52) en presencia de una base. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar cada enlace de péptido pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

7. Procedimiento de producción 7

- 40 Dentro del intermedio de producción representado por la fórmula (2), aquellos que tienen la estructura de engarce de $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-NH-(CH_2)n^2-C(=O)-$, y dicho L^P es el residuo peptídico que tiene un aminoácido hidrófilo en el N terminal, y dicho aminoácido hidrófilo situado en el N terminal es distinto de glicina también se puede producir mediante el siguiente procedimiento.

[Compuesto quím. 29]



[en la fórmula, L^{1'} corresponde a L¹ que tiene una estructura en la que el terminal se modifica a un grupo maleimidilo, L^P representa una estructura que consiste en -L^{P1}-L^{P2}-, y P⁹ y P¹³ representan un grupo protector].

El intermedio de producción representado por la fórmula (2) incluye los siguientes dos modos, es decir, es decir, una estructura en la cual el engarce está representado por -L¹-L²-L^P-NH-(CH₂)_n-L^a-NH-(CH₂)_n-C(=O)- y una estructura en la cual el engarce está representado por -L¹-L²-L^P-.

El compuesto (2) con una estructura en el cual el engarce está representado por -L¹-L²-L^P-NH-(CH₂)_n-L^a-NH-(CH₂)_n-C(=O)- puede producirse como sigue a continuación.

El compuesto (57) se puede sintetizar de la misma manera que el compuesto (32) descrito en el Procedimiento de producción 5. Sin embargo, a diferencia del compuesto (32), no es necesario que el grupo protector P⁹ para el grupo amino y el grupo protector P¹³ para el grupo funcional en la cadena lateral se puedan retirar mediante un procedimiento diferente o condiciones diferentes. El grupo funcional en la cadena lateral es un grupo carboxi o un grupo hidroxilo, y el grupo protector P⁹ para el grupo amino y el grupo protector P¹³ para el grupo carboxi o el grupo hidroxilo en la cadena lateral pueden desprotegerse simultáneamente. Por ejemplo, un ejemplo representativo incluye una combinación en la que P⁹ es un grupo *terc*-butiloxicarbonilo y P¹³ es un grupo *terc*-butilo o un grupo tritilo, o P³ es un grupo benciloxicarbonilo y P¹³ es un grupo bencilo. Los grupos protectores pueden seleccionarse adecuadamente de los mencionados anteriormente con respecto a los grupos protectores para el compuesto (6) dependiendo de, por ejemplo, las propiedades de un grupo amino, un grupo carboxi o un grupo hidroxilo del compuesto a proteger. Para la retirada de los grupos protectores, los reactivos y las condiciones se seleccionan dependiendo del grupo protector. Usando el aminoácido o péptido protegido que satisfaga las propiedades anteriores, el compuesto (57) se puede sintetizar de la misma manera que en el Procedimiento de producción 5.

Mediante la desprotección secuencial o simultánea del grupo protector P⁹ y P¹³ del compuesto (57), se puede producir el compuesto (51). Los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

Un grupo funcional en la cadena lateral hidrófila de L^P en el compuesto (58) no está particularmente protegido, sin embargo, por reacción con el compuesto (11) derivatizado en éster activo, anhídrido de ácido mixto, o similar en presencia de una base, se puede producir el compuesto (2). Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar cada enlace de péptido pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

El compuesto (2) con una estructura en la cual el engarce está representado por -L¹-L²-L^P- puede producirse como sigue a continuación.

El compuesto (59) también se puede sintetizar de la misma manera que el compuesto (53) descrito en el Procedimiento de producción 6. Sin embargo, a diferencia del compuesto (53), puede no ser necesario que el grupo protector P³ para el grupo amino y el grupo protector P⁸ para el grupo funcional en la cadena lateral se puedan retirar mediante un procedimiento diferente o condiciones diferentes. El grupo funcional en la cadena lateral es un grupo carboxi o un grupo hidroxilo, y el grupo protector P⁹ para el grupo amino y el grupo protector P¹³ para el grupo carboxi o el grupo hidroxilo en la cadena lateral pueden desprotegerse simultáneamente. Por ejemplo, un ejemplo representativo incluye una combinación en la que P⁹ es un grupo *terc*-butiloxicarbonilo y P¹³ es un grupo *terc*-butilo o un grupo tritilo, o P³ es un grupo benciloxicarbonilo y P¹³ es un grupo bencilo. Los grupos protectores pueden seleccionarse adecuadamente de los mencionados anteriormente con respecto a los grupos protectores para el compuesto (6) dependiendo de, por ejemplo, las propiedades de un grupo amino, un grupo carboxi o un grupo hidroxilo del compuesto a proteger. Para la retirada de los grupos protectores, los reactivos y las condiciones se seleccionan dependiendo del grupo protector. Usando el aminoácido o péptido protegido que satisfaga las propiedades anteriores, el compuesto (59) se puede sintetizar de la misma manera que en el Procedimiento de

producción 6.

Mediante la desprotección secuencial o simultánea del grupo protector P^9 y P^{13} del compuesto (59), se puede producir el compuesto (53). Los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

- 5 Un grupo funcional en la cadena lateral hidrófila de L^P en el compuesto (60) no está particularmente protegido. Sin embargo, por reacción con el compuesto (11) derivatizado en éster activo, anhídrido de ácido mixto o similar en presencia de una base, se puede producir el compuesto (2). Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar cada enlace de péptido pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

8. Procedimiento de producción 8

- 10 El compuesto (43) mostrado en el Procedimiento de producción 5 en el cual el engarce $-L^P$ tiene una estructura de $-L^{P1}$ -Gly-Gly-Phe-Gly también puede producirse por el siguiente procedimiento.

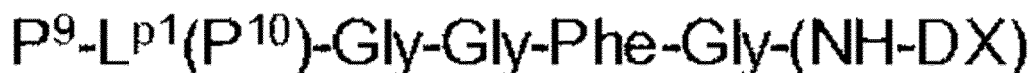
[Compuesto quím. 30]



61



31



62

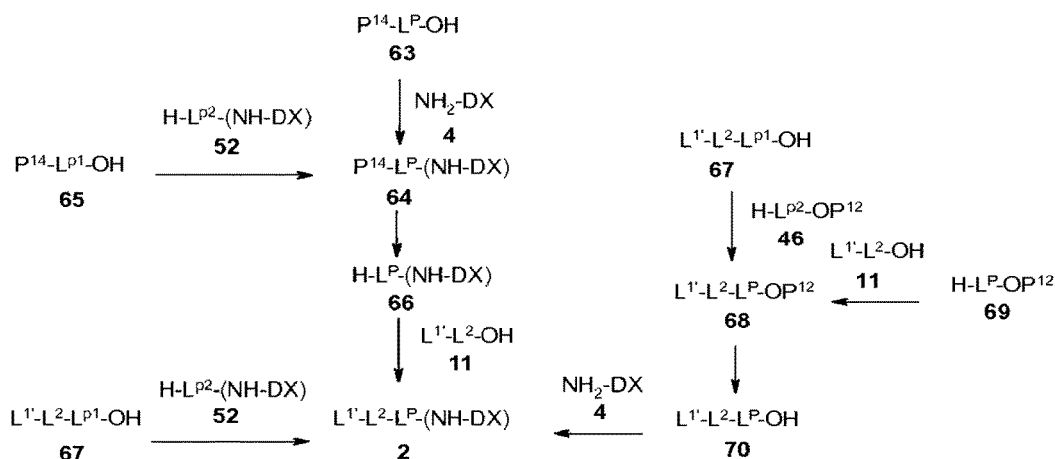
[en la fórmula, P^9 y P^{10} representan un grupo protector].

- 15 El compuesto (62) puede producirse derivatizando el aminoácido o péptido (31) descrito en el Procedimiento de producción 5 en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similar y haciéndolo reaccionar con glicilglicil-L-fenilalanil-N-[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]glicinamida (es decir, forma libre del compuesto farmacéutico desvelado en la Publicación Internacional n.º WO 1997/46260) (61) o una sal del mismo en presencia de una base.
- 20 Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de péptido entre el aminoácido o péptido (31) y el compuesto (61) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6). El grupo protector P^3 para el N terminal y el grupo protector P^{10} para el grupo funcional en la cadena lateral son los mismos que los descritos en el Procedimiento de producción 5. Por otra parte, el grupo protector P^{10} para el grupo funcional en la cadena lateral puede no estar presente, y realizando la reacción usando el
- 25 aminoácido o péptido (31) con N terminal protegido solamente, se puede obtener el compuesto (62).

9. Procedimiento de producción 9

- Entre los compuestos representados por la fórmula (2), un compuesto, en el cual el engarce tiene una estructura representada por $-L^1-L^2-L^P-$, y dicho L^P es el oligopéptido en el que el C terminal está compuesto por 2 o 3 o más glicinas y está conectado a un fármaco, y el N terminal de dicho residuo peptídico es glicina en caso de que esté presente un aminoácido hidrófilo en el N terminal, también se puede producir de acuerdo con el siguiente procedimiento.

[Compuesto quím. 31]



[en la fórmula, L^{1'} corresponde a L¹ que tiene una estructura en la cual el terminal se convierte en un grupo maleimidilo, L^P representa una estructura que consiste en L^{p1}-L^{p2}, y P¹² y P¹⁴ representan un grupo protector].

- Debido a que L^P se forma conectando L^{p1} a L^{p2}, el número de glicinas para constituir el C terminal de L^P contenidas en él puede diseñarse teniendo en cuenta el número de glicinas en el C terminal de L^P y el número de uso repetido de las mismas durante la reacción.

El péptido (63) es un oligopéptido en el que el C terminal está compuesto por 2 o 3 o más glicinas, y el N terminal es glicina en caso de que el N terminal de dicho residuo peptídico sea un aminoácido hidrófilo y, además, dicho N terminal está protegido con P¹⁴. Como se emplea comúnmente para la síntesis de péptidos, el péptido (63) puede sintetizarse repitiendo secuencialmente la reacción de condensación del aminoácido o péptido constituyente y desprotección.

El compuesto (64) puede producirse derivatizando el péptido (63) en éster activo, anhídrido de ácido mixto o similares, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (4) o una sal del mismo. Las condiciones de reacción, los reactivos, la base y el disolvente usados para la formación de un enlace peptídico entre el péptido (63) y el compuesto (4) pueden seleccionarse adecuadamente de los descritos para la síntesis del compuesto (6). El grupo protector P¹⁴ se puede seleccionar y usar de forma adecuada entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

El compuesto (64) también se puede producir derivatizando el aminoácido o péptido (65) con el N terminal protegido con P¹⁴ en un éster activo, anhídrido de ácido mixto o similares, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (52) descrito en el Procedimiento de producción 6. Las condiciones de reacción, los reactivos, la base y el disolvente usados para la formación de un enlace peptídico entre el aminoácido o péptido (65) y el compuesto (52) pueden seleccionarse adecuadamente de los descritos para la síntesis del compuesto (6). El grupo protector P¹⁴ se puede seleccionar y usar de forma adecuada entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

Desprotegiendo el grupo protector P¹⁴ para el grupo amino del compuesto (64) obtenido, puede producirse el compuesto (66). Los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

El compuesto (2) puede producirse derivatizando el derivado de ácido carboxílico (11) en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similares, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (66) obtenido. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de amida entre el derivado de ácido carboxílico (11) y el compuesto (66) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

El compuesto (2) también puede producirse por el siguiente procedimiento.

En el compuesto (67), del cual la glicina en el N terminal de L^{p1} está conectada a L², y se puede producir de la misma manera que el compuesto (45) descrito en el Procedimiento de producción 5. El compuesto (68) puede producirse derivatizando el aminoácido o péptido (46) descrito en el Procedimiento de producción 5 en éster activo, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido o similar, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (67). En el presente documento, el aminoácido o péptido (46) es un oligopéptido que consta de glicina o que tiene el C terminal que consta de 2 o 3 o más glicinas, en el que el C C terminal está protegido con P¹². Las condiciones de reacción, los reactivos, la base y el disolvente usados para la formación de un enlace de amida entre el aminoácido o péptido (46) y el compuesto (67) pueden seleccionarse adecuadamente de los descritos para la síntesis del compuesto (6).

El compuesto (68) también puede producirse derivatizando el compuesto (11) en éster activo, anhídrido de ácido mixto o similares, y haciéndolo reaccionar con el péptido (69) que tiene el C terminal protegido con P¹². En el presente documento, El péptido (69) es un oligopéptido en el que el C terminal está compuesto por 2 o 3 o más

glicinas, y el N terminal es glicina en caso de que el N terminal de dicho residuo peptídico sea un aminoácido hidrófilo. Como se emplea comúnmente para la síntesis de péptidos, el péptido (69) puede producirse repitiendo secuencialmente la reacción de condensación del aminoácido o péptido constituyente y desprotección. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de péptido entre el péptido (69) y el compuesto (11) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6). El grupo protector P¹² es preferentemente un grupo protector que se puede desproteger en condiciones ácidas pero no se limita a las mismas, y se puede seleccionar y usar de forma adecuada entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

Desprotegiendo el grupo protector P¹² para el grupo carboxi del compuesto (68) obtenido, puede producirse el compuesto (70). En esta desprotección, los reactivos y condiciones pueden seleccionarse dependiendo del grupo protector.

El compuesto (2) puede producirse derivatizando el compuesto (70) en éster activo, anhídrido de ácido mixto o similares, y haciéndolo reaccionar con el compuesto (4) o una sal del mismo. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de péptido entre el compuesto (70) y el compuesto (4) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

Además de lo anterior, el compuesto (2) también se puede producir de acuerdo con el siguiente procedimiento.

El compuesto (2) se puede producir derivatizando el compuesto (52) descrito en el Procedimiento de producción 6 en un éster activo, anhídrido de ácido mixto o similar y haciéndolo reaccionar con el compuesto (67) en presencia de una base. Las condiciones de reacción, reactivos, bases y disolventes usados para formar un enlace de péptido entre el compuesto (67) y el compuesto (52) pueden seleccionarse adecuadamente entre los descritos para la síntesis del compuesto (6).

Por otra parte, también es posible que todos los compuestos intermedios del procedimiento de producción 1 al Procedimiento de producción 9 puedan estar presentes en forma de sal y/o hidrato.

El conjugado de anticuerpo y fármaco de la presente invención puede absorber humedad para tener agua de adsorción, por ejemplo, o convertirse en un hidrato cuando se deja en el aire o se somete a procedimientos de purificación tales como recristalización. Un compuesto de este tipo o una sal que contiene agua también se incluyen en la presente invención.

También se incluye en la presente invención un compuesto marcado con varios isótopos radiactivos o no radiactivos. Uno o más átomos que constituyen el conjugado de anticuerpo y fármaco de la presente invención pueden contener un isótopo atómico en una proporción no natural. Los ejemplos del isótopo atómico pueden incluir deuterio (²H), tritio (³H), yodo 125 (¹²⁵I) y carbono 14 (¹⁴C). Además, el compuesto de la presente invención puede estar marcado radioactivamente con un isótopo radioactivo, tal como tritio (³H), yodo 125 (¹²⁵I), carbono 14 (¹⁴C), cobre 64 (⁶⁴Cu), circonio 89 (⁸⁹Zr), yodo 124 (¹²⁴I), flúor 18 (¹⁸F), indio 111 (¹¹¹I), carbono 11 (¹¹C) o yodo 131 (¹³¹I). El compuesto marcado con un isótopo radioactivo es útil como un agente terapéutico o profiláctico, un reactivo para investigar, tal como un reactivo de ensayo y un agente para diagnóstico, tal como un agente de formación de imágenes de diagnóstico *in vivo*. Sin que esté relacionado con la radioactividad, cualquier tipo de variante isotópica del conjugado de anticuerpo y fármaco de la presente invención está dentro del ámbito de la presente invención.

{Productos farmacéuticos/Medicamentos}

El conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención exhibe una actividad citotóxica contra las células cancerosas y, por lo tanto, como un medicamento, puede usarse particularmente como un agente terapéutico y/o un agente profiláctico para el cáncer.

Específicamente, el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención puede usarse selectivamente como un medicamento para quimioterapia, que es un procedimiento importante para tratar el cáncer y, como resultado, puede retrasar el desarrollo de células cancerosas, inhibir el crecimiento de las mismas y destruir además las células cancerosas. Esto puede permitir que los pacientes con cáncer estén libres de síntomas provocados por el cáncer o lograr una mejora en la calidad de vida de los pacientes con cáncer y lograr un efecto terapéutico al mantener la vida de los pacientes con cáncer. Incluso si el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención no llega a destruir las células cancerosas, puede lograr una mayor calidad de vida de los pacientes con cáncer mientras logra una supervivencia a largo plazo, inhibiendo o controlando el crecimiento de células cancerosas.

El conjugado de fármaco-anticuerpo anti-HER3 de la presente invención puede usarse como un medicamento solo en dicha terapia medicinal. Además, el conjugado de fármaco-anticuerpo anti-HER3 de la presente invención puede usarse como un medicamento en combinación con una terapia adicional en terapia adyuvante y puede combinarse con una operación quirúrgica, radioterapia, terapia hormonal o similares. Adicionalmente, el conjugado de fármaco-anticuerpo anti-HER3 de la presente invención también puede usarse como un medicamento para la terapia con fármacos en la terapia neoadyuvante.

- Además del uso terapéutico descrito anteriormente, también puede esperarse el efecto de suprimir el crecimiento de diminutas células cancerosas metastásicas y además destruirlas. Particularmente, cuando se confirma la expresión de HER3 en células cancerosas primarias, puede esperarse la inhibición de la metástasis del cáncer o un efecto profiláctico administrando el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención. Por ejemplo, el efecto de inhibir y destruir las células cancerosas en un fluido corporal en el transcurso de la metástasis o el efecto de, por ejemplo, inhibir y destruir las diminutas células cancerosas inmediatamente después de la implantación en cualquier tejido puede esperarse. Por consiguiente, puede esperarse una inhibición de la metástasis del cáncer o un efecto profiláctico, particularmente, después de la extirpación quirúrgica del cáncer.
- Puede esperarse que el conjugado fármaco-anticuerpo anti-HER3 de la presente invención produzca un efecto terapéutico por administración como terapia sistémica a pacientes así como por administración local a tejidos cancerosos.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (1) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió efectos anti-cáncer de mama, anti-cáncer de pulmón y anti-melanoma *in vitro*.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (2) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió efectos anti-cáncer de mama, anti-cáncer de pulmón, anti-cáncer colorrectal y anti-melanoma *in vitro* y efectos más fuertes anti-cáncer de mama y anti-melanoma *in vivo* que los de U1-59.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (3) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió efectos anti-cáncer de mama, anti-cáncer de pulmón, anti-ovárico, anti-cáncer colorrectal y anti-melanoma *in vitro* y efectos más fuertes anti-cáncer de mama, anti-cáncer de pulmón, anti-cáncer de estómago y anti-melanoma *in vivo* que los de U1-59.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (4) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió un efecto anti-cáncer de mama *in vitro*.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (5) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió efectos anti-cáncer de mama, anti-cáncer de pulmón y anti-melanoma *in vitro*.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (6) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió efectos anti-cáncer de mama, anti-cáncer de pulmón y anti-melanoma *in vitro* y un efecto más fuerte anti-cáncer de mama *in vivo* que el de U1-59.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (7) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió efectos anti-cáncer de mama, anti-cáncer de pulmón y anti-melanoma *in vitro*.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (8) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió efectos anti-cáncer de mama, anti-cáncer de pulmón y anti-melanoma *in vitro* y un efecto más fuerte anti-cáncer de mama *in vivo* que el de U1-59.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (9) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió efectos anti-cáncer de mama, anti-cáncer de pulmón, anti-cáncer de ovario, anti-cáncer colorrectal y anti-melanoma *in vitro*.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (10) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió efectos anti-cáncer de mama, anti-cáncer de pulmón, anti-cáncer colorrectal y anti-melanoma *in vitro* y efectos más fuertes anti-cáncer de mama, anti-cáncer de pulmón, anti-cáncer colorrectal, anti-cáncer de estómago y anti-melanoma *in vivo* que los de U1-59.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (11) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió un efecto anti-cáncer de mama *in vitro*.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (12) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió efectos anti-cáncer de mama, anti-cáncer de pulmón, anti-cáncer de ovario, anti-cáncer colorrectal y anti-melanoma *in vitro*.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (13) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió efectos anti-cáncer de mama, anti-cáncer de pulmón, anti-cáncer colorrectal y anti-melanoma *in vitro* y efectos más fuertes anti-cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama triple negativo), anti-cáncer de pulmón, anti-cáncer de estómago, anti-cáncer pancreático y anti-melanoma *in vivo* que los de U1-59.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (14) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió un efecto anti-cáncer de mama *in vitro*.
- El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) tuvo una excelente actividad antitumoral, seguridad y propiedades físicas y exhibió un efecto anti-cáncer de mama (incluyendo luminal y triple negativo), anti-melanoma, anti-cáncer de ovario, anti-cáncer de vejiga, anti-cáncer de pulmón, anti-cáncer de cabeza y cuello y anti-cáncer gástrico *in vivo* cuando se

administró solo o en combinación con trastuzumab, gefinitib, cetuximab, panitumumab o pertuzumab.

Los ejemplos del tipo de cáncer a los que se aplica el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención incluyen cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, 5 cáncer de mama luminal, melanoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer gástrico (estómago), tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer epidermoide, cáncer peritoneal, glioblastoma multiforme adulto, cáncer hepático, carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de colon y recto, cáncer endometrial, cáncer de útero, cáncer de las glándulas salivales, 10 cáncer renal, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma de ano, cáncer de pene. La quimioterapia es el único tratamiento actual indicado para el cáncer de mama particularmente triple negativo (que carece de la expresión de los receptores HER2, estrógeno y progesterona) entre los cánceres de mama, que se dice que tiene un mal pronóstico. Casi no ha habido informes de expresión de HER3 en el cáncer de mama triple negativo. Sin embargo, si se observa expresión de HER3 en pacientes con cáncer de mama triple negativo, entonces, el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención puede usarse como un agente 15 terapéutico y/o un agente preventivo. Sin embargo, no se limita a ellos siempre que sea una célula cancerosa que exprese, en una célula cancerosa como sujeto de tratamiento, una proteína que el anticuerpo del conjugado anticuerpo-fármaco pueda reconocer.

El tratamiento que usa el conjugado de fármaco-anticuerpo anti-HER3 de la presente invención puede dirigirse a una célula cancerosa que expresa, en una célula cancerosa como sujeto de tratamiento, la proteína HER3 que el anticuerpo del conjugado anticuerpo-fármaco pueda reconocer. En la presente memoria descriptiva, el "cáncer que 20 expresa proteína HER3" es cáncer que comprende células que tienen proteína HER3 en su superficie o cáncer que secreta proteína HER3 a la sangre. La proteína HER3 se sobreexpresa en diversos tumores humanos y puede evaluarse mediante un procedimiento que se lleva a cabo habitualmente, tales como el procedimiento de tinción inmunohistoquímica (IHC) para evaluar la sobreexpresión de la proteína HER3 en especímenes tumorales 25 (primarios, metastásicos), procedimiento de hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) para evaluar la amplificación del gen HER3 o ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para evaluar la sobreexpresión de la proteína HER3 en muestras de sangre.

El conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención exhibe un efecto antitumoral al reconocer e internalizar adicionalmente la proteína HER3 expresada en la superficie de la célula cancerosa. Por lo tanto, el sujeto 30 de tratamiento del conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención no se limita a la "proteína HER3 que expresa el cáncer" y también puede ser, por ejemplo, leucemia, linfoma maligno, plasmacitoma, mieloma o sarcoma.

El conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención puede administrarse preferentemente a un mamífero, pero se administra más preferentemente a un ser humano.

Las sustancias usadas en una composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención pueden seleccionarse y aplicarse de forma adecuada a partir de aditivos de 35 formulación o similares que se usan generalmente en la técnica, en vista de la dosis o concentración de administración.

El conjugado fármaco-anticuerpo anti-HER3 de la presente invención puede administrarse como una composición 40 farmacéutica que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente compatible. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende típicamente al menos un vehículo farmacéutico (por ejemplo, líquido esterilizado). Como se describe en el presente documento, los ejemplos del líquido incluyen agua y aceite (aceite de petróleo y aceite de origen animal, de origen vegetal o de origen sintético). El aceite puede ser, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo o similares. El agua es un vehículo más típico cuando la composición 45 farmacéutica se administra por vía intravenosa. Una solución salina, una solución acuosa de dextrosa y una solución acuosa de glicerol también pueden usarse como un vehículo líquido, en particular, para una solución inyectable. Puede seleccionarse apropiadamente un vehículo farmacéutico adecuado de aquellos conocidos en la técnica. Si se desea, la composición también puede comprender una pequeña cantidad de un agente humectante, un agente emulsionante o un agente tamponante del pH. Los ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se desvelan en 50 "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin. Las formulaciones corresponden a un modo de administración.

Se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse para administrar el conjugado fármaco-anticuerpo anti-HER3 de la presente invención. Los ejemplos de la vía de administración pueden incluir las vías intradérmica, 55 intramuscular, intraperitoneal, intravenosa y subcutánea, pero no se limitan a las mismas. La administración puede realizarse mediante inyección o inyección en bolo, por ejemplo. De acuerdo con una realización preferida específica, la administración del conjugado ligando-fármaco se realiza mediante inyección. La administración parenteral es una vía de administración preferida.

De acuerdo con una realización representativa, se prescribe la composición farmacéutica, como una composición farmacéutica adecuada para la administración intravenosa a seres humanos, de acuerdo con los procedimientos

convencionales. La composición para administración intravenosa es típicamente una solución en una solución tampón acuosa estéril e isotónica. En caso de ser necesario, el medicamento puede contener un agente solubilizante y anestésicos locales para aliviar el dolor en el área de la inyección (por ejemplo, lignocaina). Generalmente, el ingrediente se proporciona individualmente como un polvo liofilizado o un concentrado anhidro contenido en un recipiente que se obtiene sellando en una ampolla o sobre que tiene una cantidad del principio activo o como una mezcla en una forma de dosificación unitaria. Cuando el producto farmacéutico es la forma de administración por inyección, puede administrarse desde una botella de inyección que contiene agua o solución salina de calidad farmacéutica estéril. Cuando el producto farmacéutico se administra por inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril o solución salina para inyección de manera que los ingredientes anteriormente mencionados se mezclen entre sí antes de la administración.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender solo el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente solicitud como un principio activo o puede comprender el conjugado fármaco-anticuerpo anti-HER3 y al menos un medicamento (por ejemplo, agente para el tratamiento del cáncer) distinta del conjugado. El conjugado de fármaco-anticuerpo anti-HER3 de la presente invención puede administrarse con otro agente de tratamiento del cáncer y, en consecuencia, puede potenciarse el efecto anticanceroso. Por ejemplo, otro medicamento tal como un agente anticanceroso usado para tal fin puede administrarse antes de la administración de la composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención como un principio activo o después de la administración de la composición farmacéutica que comprende el conjugado de anticuerpo-fármaco anti-HER3 como un principio activo, o puede administrarse simultáneamente con, por separado (individualmente) de, o posteriormente al conjugado anticuerpo-fármaco, y puede administrarse variando el intervalo de administración para cada uno. En la presente invención, el caso en el que el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención se administre simultáneamente con otro medicamento como una formulación única que contiene el conjugado fármaco-anticuerpo y el medicamento y el caso en el que el conjugado fármaco-anticuerpo anti-HER3 de la presente invención y otro medicamento se administre simultánea o posteriormente como formulaciones separadas o se administre mientras se varía el intervalo de administración para cada uno, están ambos incluidos en el ámbito de la "composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco y otro medicamento". Los ejemplos del agente de tratamiento del cáncer incluyen 5-FU, trastuzumab, trastuzumab emtansina (T-DM1), cetuximab, gefitinib, panitumumab, pertuzumab, abraxano, erlotinib, carboplatino, cisplatino, gemcitabina, capecitabina, irinotecán (CPT-11), paclitaxel, docetaxel, pemetrexed, sorafenib, vinblastina, vinorelbina, vemurafenib, medicamentos descritos en la Publicación internacional N.º WO 2003/038043, análogos de LH-RH (leuporelina, goserelina o similares), fosfato de estramustina, antagonista de estrógeno (tamoxifeno, raloxifeno o similares) y un inhibidor de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano o similares), pero no está limitado siempre que sea un medicamento que tenga actividad antitumoral. Estos agentes para el tratamiento del cáncer pueden clasificarse, de acuerdo con sus dianas, en: agentes anti-FGER tales como cetuximab, gefitinib y panitumumab; agentes anti-HER2 tales como trastuzumab, T-DM1 y pertuzumab; agentes anti-HER3 tales como patritumab, MM-121 y MM-111; agentes anti-VEGF tales como infliximab y adalimumab; etc. Además, pueden clasificarse en: anticuerpos anti-EGFR tales como cetuximab y panitumumab; anticuerpos anti-HER2 tales como trastuzumab y pertuzumab; anticuerpos anti-HER3 tales como patritumab, MM-121 y MM-111; anticuerpos anti-VEGF tales como infliximab y adalimumab; etc. El conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención ejerce un excelente efecto terapéutico cuando se administra en combinación con un agente anti-HER2 o un anticuerpo anti-HER2 en i) el tratamiento del cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo o similares o cuando se administra en combinación con un agente anti-EGFR o un anticuerpo anti-EGFR en ii) el tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, o similares. Pueden usarse uno o dos o más medicamentos distintos del conjugado y estos medicamentos pueden ser agentes contra el cáncer o pueden ser medicamentos para aliviar los efectos secundarios provocados por los medicamentos complementarios.

En la presente invención, la "composición farmacéutica que comprende el conjugado de fármaco-anticuerpo anti-HER3 y otro medicamento" tiene el mismo significado que una "composición farmacéutica en la que el conjugado de fármaco-anticuerpo anti-HER3 debe administrarse en combinación con otro medicamento". En la presente invención, la expresión "administrado en combinación" usada para el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 y otro medicamento significa que el conjugado fármaco-anticuerpo anti-HER3 y otro medicamento se incorporan en el cuerpo de un receptor dentro de un período determinado. Puede administrarse una única formulación que contiene el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 y otro medicamento, o el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 y otro medicamento pueden formularse por separado y administrarse como formulaciones separadas. En el caso de las formulaciones separadas, los tiempos de administración de los mismos no están particularmente limitados, y las formulaciones pueden administrarse al mismo tiempo o pueden administrarse en diferentes momentos o días diferentes de manera escalonada. En el caso de que el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 y otro medicamento se administren por separado en diferentes momentos o días diferentes, el orden de administración de los mismos no está particularmente limitado. Dado que las formulaciones separadas se administran normalmente de acuerdo con sus respectivos procedimientos de administración, la frecuencia de administración de los mismos puede ser la misma o puede ser diferente. Además, tales formulaciones separadas pueden administrarse mediante el mismo procedimiento de administración (vía de administración) o diferentes procedimientos de administración (vías de administración). No es necesario que el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 y otro medicamento existan en el organismo al mismo tiempo, y es suficiente que el conjugado fármaco-anticuerpo anti-HER3 y otro medicamento

se incorporen al organismo dentro de un período determinado (por ejemplo, 1 mes, preferentemente 1 semana, más preferentemente varios días, incluso más preferentemente 1 día). De manera alternativa, cuando se administra uno de los principios activos, el otro principio activo puede haber desaparecido ya del cuerpo.

Los ejemplos de la forma de dosificación de la "composición farmacéutica en la que el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 se administrará en combinación con otro medicamento" pueden incluir: 1) la administración de una única formulación que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 y otro medicamento, 2) la administración simultánea por la misma vía de administración de dos formulaciones obtenidas formulando por separado el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 y otro medicamento, 3) la administración escalonada por la misma vía de administración de dos formulaciones obtenidas formulando por separado el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 y otro medicamento, 4) la administración simultánea por diferentes vías de administración de dos formulaciones obtenidas formulando por separado el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 y otro medicamento, y 5) la administración escalonada a través de diferentes vías de administración de dos formulaciones obtenidas formulando por separado el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 y otro medicamento. La dosis, el intervalo de dosificación, la forma de dosificación, la formulación, etc., de la "composición farmacéutica en la que el conjugado de fármaco-anticuerpo anti-HER3 va a administrarse en combinación con otro medicamento" cumplen con los de la composición farmacéutica que contiene el conjugado fármaco-anticuerpo anti-HER3 de la presente invención, pero no se limitan a ello.

Dicha composición farmacéutica formulada en dos formulaciones diferentes puede estar en forma de un kit que las contiene.

En la presente invención, la "combinación" del conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 y otro medicamento significa que el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 y el medicamento se "administran en combinación".

La composición farmacéutica puede formularse en una formulación de liofilización o una formulación líquida como una formulación que tiene la composición deseada y la pureza requerida. Cuando se formula como una formulación de liofilización, puede ser una formulación que contenga aditivos de formulación adecuados que se usan en la técnica. También para una formulación líquida, puede formularse como una formulación líquida que contiene varios aditivos de formulación que se usan en la técnica.

Los constituyentes y la concentración de la composición farmacéutica pueden variar dependiendo del procedimiento de administración. Sin embargo, el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 comprendido en la composición farmacéutica de la presente invención puede exhibir el efecto farmacéutico incluso a una pequeña dosis cuando el conjugado fármaco-anticuerpo tiene mayor afinidad por un antígeno, esto es, mayor afinidad (= menor valor de K_d) en términos de la constante de disociación (es decir, valor de K_d) por el antígeno. Por lo tanto, para determinar la dosis del conjugado anticuerpo-fármaco, la dosis puede determinarse en vista de una situación relacionada con la afinidad entre el conjugado anticuerpo-fármaco y el antígeno. Cuando el conjugado anticuerpo-fármaco de la presente invención se administra a un ser humano, por ejemplo, pueden administrarse aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg una vez o administrarse varias veces con un intervalo de una vez durante 1 a 180 días.

Ejemplos

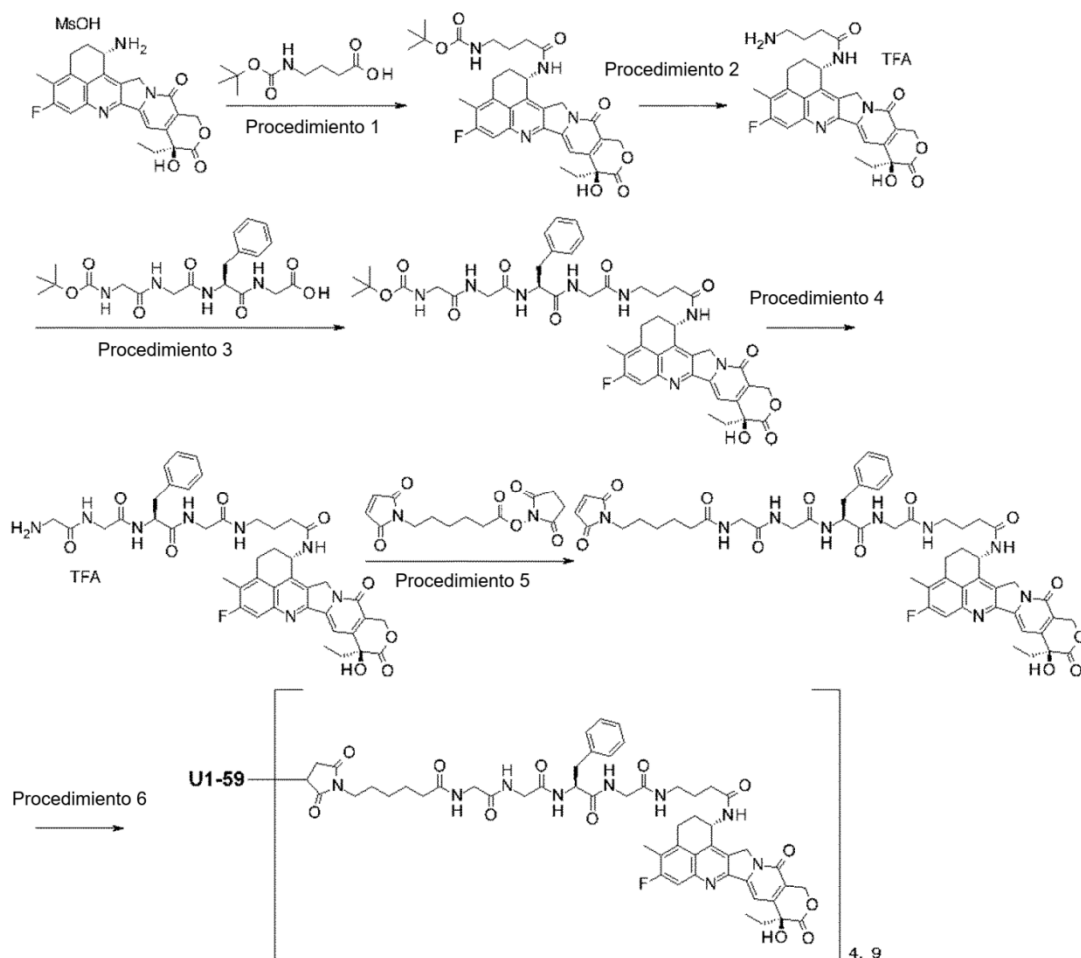
La presente invención se describe específicamente a la vista de los ejemplos que se muestran a continuación. Además, a menos que se describa específicamente de otro modo, el reactivo, el disolvente y el material de partida descritos en la especificación pueden obtenerse fácilmente de un proveedor comercial.

Ejemplo de referencia 1 Producción de U1-59

U1-59 se produjo sobre la base del procedimiento descrito en la Publicación Internacional n.º WO 2007/077028.

Ejemplo 1 Conjugado de anticuerpo y fármaco (1)

[Compuesto quím. 32]



Procedimiento 1: (4-[[[(1S,9S)-9-Etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino]-4-oxobutyl)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanoico (0,237 g, 1,13 mmol) en diclorometano (10 ml), se cargó con N-hidroxisuccinimida (0,130 g, 1,13 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,216 g, 1,13 mmol) y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se añadió gota a gota a una solución de N,N-dimetilformamida (10 ml) cargada con mesitato de exatecano (0,500 g, 0,94 mmol) y trietilamina (0,157 ml, 1,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El disolvente se retiró a presión reducida y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo - cloroformo: metanol = 8 : 2 (v/v)] para producir el compuesto del título (0,595 g, cuantitativo).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta: 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,31 (9H, s), 1,58 (1H, t, J = 7,2 Hz), 1,66 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,89-1,82 (2H, m), 2,12-2,21 (3H, m), 2,39 (3H, s), 2,92 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,17 (2H, s), 5,16 (1H, d, J = 19,2 Hz), 5,24 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,42 (2H, s), 5,59-5,55 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,78 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,30 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 11,0 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,6 Hz).

EM (APCI) m/z: 621 (M+H)⁺.

Procedimiento 2: Trifluoroacetato de 4-amino-N-[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]butanamida

El compuesto (0,388 g, 0,61 mmol) obtenido en el Procedimiento 1 anterior se disolvió en diclorometano (9 ml). Después de añadir ácido trifluoroacético (9 ml), se agitó durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo - capa orgánica repartida de cloroformo : metanol: agua = 7 : 3 : 1 (v/v/v)] para producir el compuesto del título (0,343 g, cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,79-1,92 (4H, m), 2,10-2,17 (2H, m), 2,27 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,40 (3H, s), 2,80-2,86 (2H, m), 3,15-3,20 (2H, m), 5,15 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,26 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,42 (2H, s), 5,54-5,61 (1H, m), 6,55 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,72 (3H, s a), 7,82 (1H, d, J = 11,0 Hz), 8,54 (1H, d, J=8,6 Hz).

EM (APCI) m/z: 521 (M+H)⁺.

Procedimiento 3: N-(*terc*-butoxicarbonil)glicilglicil-L-fenilalanil-N-(4-[[[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino]-4-

oxobutil)glicinamida

Se disolvió N-(*terc*-butoxicarbonil)glicilglicil-L-fenilalanilglicina (0,081 g, 0,19 mmol) en diclorometano (3 ml), se cargó con N-hidroxisuccinimida (0,021 g, 0,19 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,036 g, 0,19 mmol) y se agitó durante 3,5 horas. La solución de reacción se añadió gota a gota a una solución de N,N-dimetilformamida (1,5 ml) cargada con el compuesto (0,080 g, 0,15 mmol) que se había obtenido en el Procedimiento 2 anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo - cloroformo: metanol = 8 : 2 (v/v)] para producir el compuesto del título (0,106 g, 73 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,36 (9H, s), 1,71 (2H, m), 1,86 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,15-2,19 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,77 (1H, dd, J = 12,7, 8,8 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 14,1, 4,7 Hz), 3,08-3,11 (2H, m), 3,16-3,19 (2H, m), 3,54 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,57-3,77 (4H, m), 4,46-4,48 (1H, m), 5,16 (1H, d, J = 19,2 Hz), 5,25 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,42 (2H, s), 5,55-5,60 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,00 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,17-7,26 (5H, m), 7,31 (1H, s), 7,71 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,80 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,92 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,27 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,2 Hz).

EM (APCI) m/z: 939 (M+H)⁺.

Procedimiento 4: Trifluoroacetato de glicilglicil-L-fenilalanil-N-(4-[[[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino]-4-oxobutil)glicinamida

El compuesto (1,97 g, 2,10 mmol) obtenido en el Procedimiento 3 anterior se disolvió en diclorometano (7 ml). Después de añadir ácido trifluoroacético (7 ml), se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, y se cargó con tolueno para destilación azeotrópica. Los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo - capa orgánica repartida de cloroformo : metanol: agua = 7 : 3 : 1 (v/v/v)] para producir el compuesto del título (1,97 g, 99 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,71-1,73 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,12-2,20 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,75 (1H, dd, J = 13,7, 9,4 Hz), 3,03-3,09 (3H, m), 3,18-3,19 (2H, m), 3,58-3,60 (2H, m), 3,64 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,69 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,72 (1H, d, J = 5,5 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 16,8, 5,9 Hz), 4,50-4,56 (1H, m), 5,16 (1H, d, J = 19,2 Hz), 5,25 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,42 (2H, s), 5,55-5,60 (1H, m), 7,17-7,27 (5H, m), 7,32 (1H, s), 7,78-7,81 (2H, m), 7,95-7,97 (3H, m), 8,33-8,35 (2H, m), 8,48-8,51 (2H, m).

EM (APCI) m/z: 839 (M+H)⁺.

Procedimiento 5: N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]glicilglicil-L-fenilalanil-N-(4-[[[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino]-4-oxobutil)glicinamida

A una solución de N,N-dimetilformamida (1,2 ml) del compuesto (337 mg, 0,353 mmol) obtenida en el Procedimiento 4 anterior, se le añadieron trietilamina (44,3 ml, 0,318 mmol) y 6-maleimidehexanoato de N-succinimidilo (119,7 mg, 0,388 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo - cloroformo: metanol = 5 : 1 (v/v)] para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (278,0 mg, 76 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta: 0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,12-1,22 (2H, m), 1,40-1,51 (4H, m), 1,66-1,76 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,05-2,21 (6H, m), 2,39 (3H, s), 2,79 (1H, dd, J = 14,0, 9,8 Hz), 2,98-3,21 (5H, m), 3,55-3,77 (8H, m), 4,41-4,48 (1H, m), 5,15 (1H, d, J = 18,9 Hz), 5,24 (1H, d, J = 18,9 Hz), 5,40 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,44 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,54-5,60 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,99 (2H, s), 7,20-7,27 (5H, m), 7,30 (1H, s), 7,70 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,80 (1H, d, J = 11,0 Hz), 8,03 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,08 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,25 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,5 Hz). EM (APCI) m/z: 1032 (M+H)⁺.

Procedimiento 6: Conjugado de anticuerpo y fármaco (1)

Reducir el anticuerpo: El U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 se preparó para tener una concentración de anticuerpo de 10 mg/ml reemplazando el medio con PBS6.0/EDTA usando el procedimiento común B y el procedimiento común C descritos en el Procedimiento de producción 1. La solución (1,00 ml) se añadió a un tubo de polipropileno de 2,0 ml y se cargó con una solución acuosa de TCEP 10 mM (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) (0,0307 ml; 4,6 equivalentes equivalentes por molécula de anticuerpo) y una solución acuosa 1 M de hidrogenofosfato dipotásico (Nacalai Tesque, Inc.; 0,050 ml). Después de confirmar que la solución tiene un pH de 7,4 +/- 0,1, el enlace disulfuro en la parte de bisagra del anticuerpo se redujo incubando a 37 °C durante 1 hora.

Conjugación entre anticuerpo y engarce de fármaco: Después de incubar la solución en un baño de agua a 22 °C durante 10 minutos, se añadieron dimetilsulfóxido (Sigma-Aldrich Co. LLC; 0,0586 ml) y una solución de dimetilsulfóxido (0,0615 ml; 9,2 equivalentes por molécula de anticuerpo) conteniendo 10 mM del compuesto obtenido en el Procedimiento 5 anterior y se incubaron en un baño de agua a 22 °C durante 40 minutos para conjugar el engarce del fármaco con el anticuerpo. A continuación, se añadió a la misma una solución acuosa (0,0123 ml) de NAC 100 mM (Sigma-Aldrich Co. LLC) y se agitó usando un rotador de tubo (MTR-103, fabricado por AS ONE Corporation) a temperatura ambiente durante 20 minutos para terminar la reacción del engarce del fármaco.

Purificación: La solución anterior se sometió a purificación usando el Procedimiento común D (se usó ABS como solución tampón) descrito en el Procedimiento de producción 1 para producir 6 ml de una solución que contenía el conjugado de anticuerpo y fármaco del título.

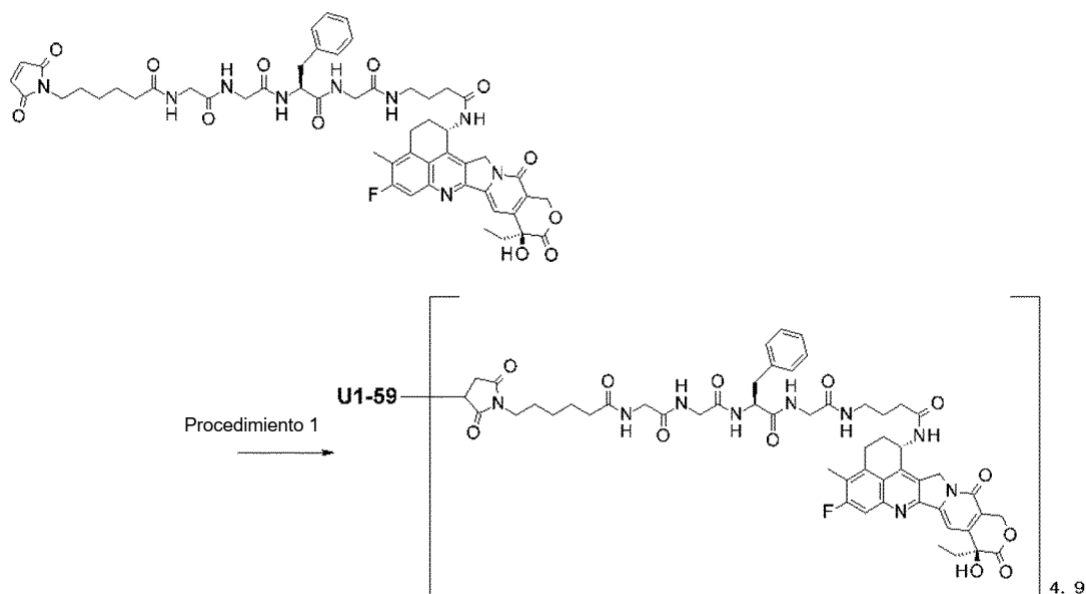
- 5 Caracterización fisicoquímica: Usando el Procedimiento común E descrito en el Procedimiento de producción 1 (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 7280$ y $E_{D,370} = 23400$), se obtuvieron las siguientes características.

Concentración de anticuerpo: 1,29 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 7,74 mg (77 %) y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E: 4.9.

Ejemplo 2 Conjugado de anticuerpo y fármaco (2)

10

[Compuesto quím. 33]



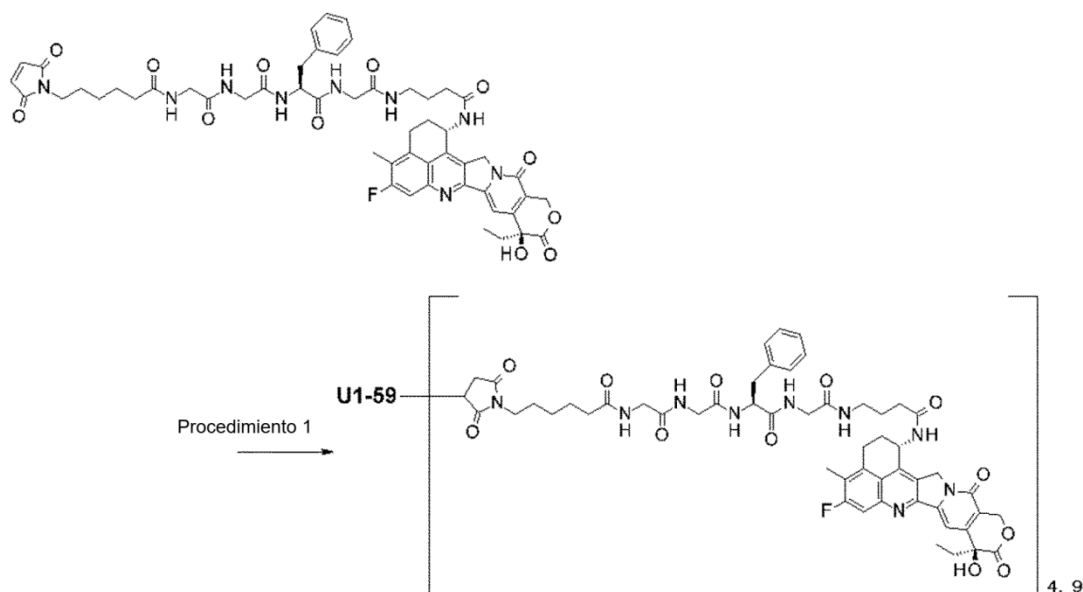
Procedimiento 1: Conjugado de anticuerpo y fármaco (2)

- 15 Usando U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 y el compuesto obtenido en el Procedimiento 5 anterior del Ejemplo 1, el conjugado de anticuerpo y fármaco del título se obtuvo de la misma manera que el Procedimiento 6 del Ejemplo 1.

Concentración de anticuerpo: 12,0 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 226,8 mg (91 %) y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E: 4.9.

Ejemplo 3 Conjugado de anticuerpo y fármaco (3)

[Compuesto quím. 34]



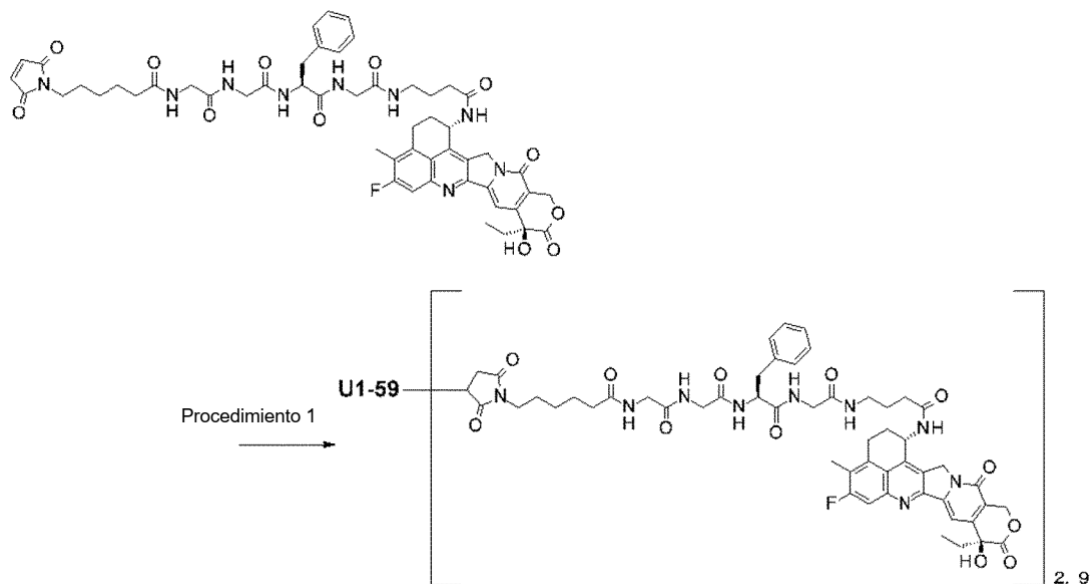
Procedimiento 1: Conjugado de anticuerpo y fármaco (3)

Usando U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 y el compuesto obtenido en el Procedimiento 5 del Ejemplo 1, el conjugado de anticuerpo y fármaco del título se obtuvo de la misma manera que el Procedimiento 6 del Ejemplo 1.

Concentración de anticuerpo: 16,9 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 219,7 mg (88 %) y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E: 4.9.

Ejemplo 4 Conjugado de anticuerpo y fármaco (4)

[Compuesto quím. 35]



Procedimiento 1: Conjugado de anticuerpo y fármaco (4)

Reducir el anticuerpo: El U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 se preparó para tener una concentración de anticuerpo de 10 mg/ml reemplazando el medio con PBS6.0/EDTA usando el procedimiento común B y el procedimiento común C descritos en el Procedimiento de producción 1. La solución (1,00 ml) se añadió a un tubo de polipropileno de 1,5 ml y se cargó con una solución acuosa de TCEP 10 mM (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) (0,0187 ml; 2,8 equivalentes equivalentes por molécula de anticuerpo) y una solución acuosa 1 M de hidrogenofosfato dipotásico (Nacalai Tesque, Inc.; 0,0170 ml). Después de confirmar que la solución tiene un pH de

7,0 +/- 0,1, el enlace disulfuro en la parte de bisagra del anticuerpo se redujo incubando a 37 °C durante 1 hora.

- 5 Conjugación entre anticuerpo y engarce de fármaco: Después de añadir una solución de dimetilsulfóxido (0,0314 ml; 4,7 equivalentes por molécula de anticuerpo) que contiene 10 mM del compuesto obtenido en el Procedimiento 5 anterior a la solución a temperatura ambiente, se incubó a 15 °C durante 1 hora para conjugar el engarce del fármaco con el anticuerpo. A continuación, se añadió a la misma una solución acuosa (0,0123 ml; 18,4 equivalentes por molécula de anticuerpo) de NAc 100 mM (Sigma-Aldrich Co. LLC) y se incubó a temperatura ambiente durante otros 20 minutos para terminar la reacción del engarce del fármaco.

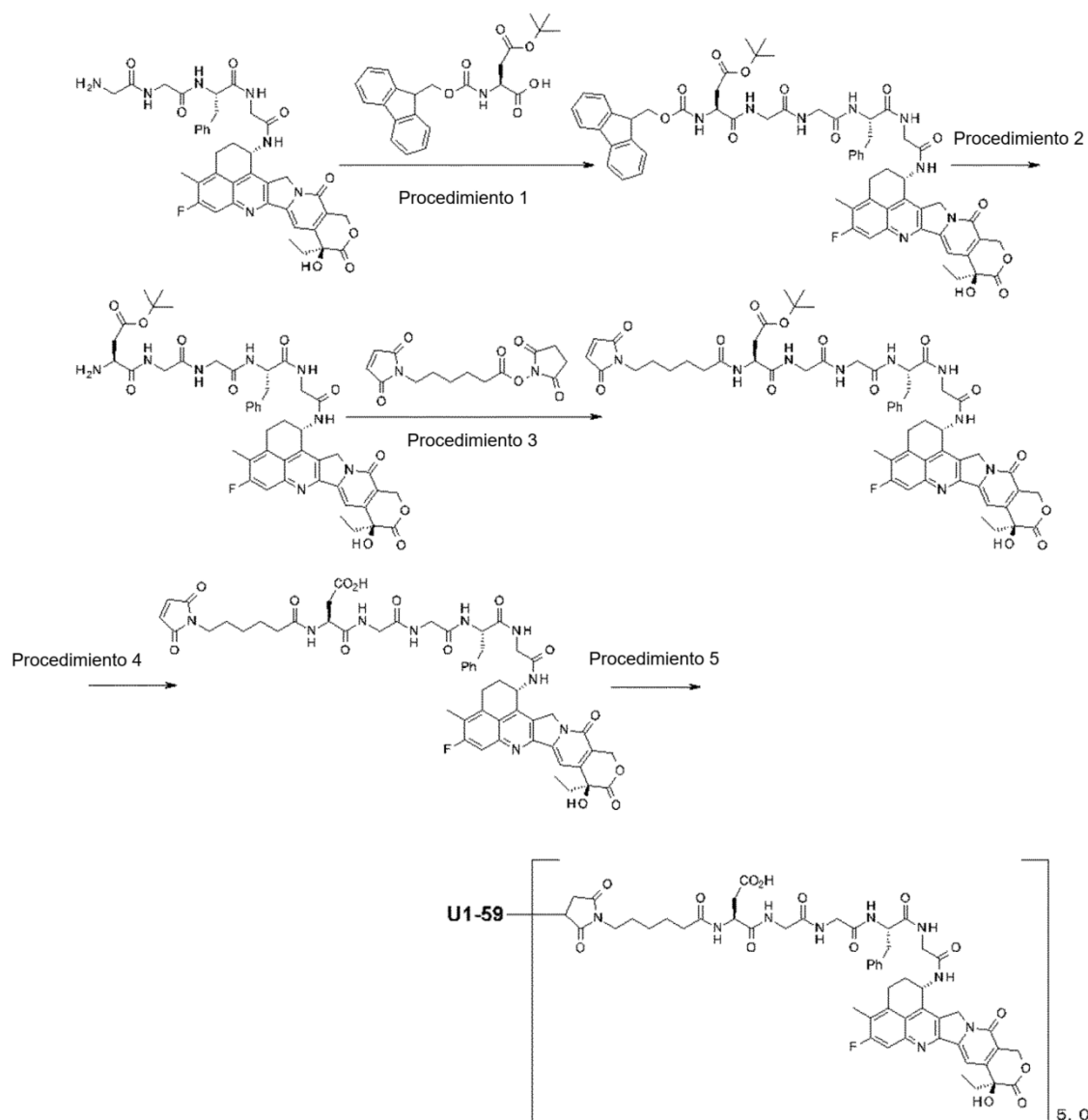
- 10 Purificación: La solución anterior se sometió a purificación usando el Procedimiento común D (se usó ABS como solución tampón) descrito en el Procedimiento de producción 1 para producir 6 ml de una solución que contenía el conjugado de anticuerpo y fármaco del título. Después de esto, la solución se concentró por el Procedimiento común A.

Caracterización fisicoquímica: Usando el Procedimiento común E descrito en el Procedimiento de producción 1 (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $D_{D,280} = 5000$, y $E_{D,370} = 19000$), se obtuvieron las siguientes características.

- 15 Concentración de anticuerpo: 1,02 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 6,1 mg (61 %) y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E: 2,9; y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común F (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 5000$): 3.2.

Ejemplo 5 Conjugado de anticuerpo y fármaco (5)

- 20 [Compuesto quím. 36]



Procedimiento 1: (5S, 14S)-5-Bencil-1-[[[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino]-14-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino]-1,4,7,10,13-pentaoxo-3,6,9,12-tetraazahexadecan-16-oato de *tert*-butilo

- 5 En refrigeración con hielo, a una solución de N,N-dimetilformamida (10,0 ml) de glicilglicil-L-fenilalanil-N-[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]glicinamida (forma libre del compuesto farmacéutico descrito en la Publicación internacional n.º WO 1997/46260; 0,250 g, 0,332 mmol), N-hidroxisuccinimida (57,2 mg, 0,497 mmol) y ácido 4-*tert*-butil N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-L-aspartico (0,205 g, 0,497 mmol), se le añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,123 g, 0,497 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se retiró a presión reducida y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo - cloroformo: metanol = 9 : 1 (v/v)] para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,278 g, 73 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta: 0,86 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,35 (9H, s), 1,79-1,90 (2H, m), 2,03-2,25 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,40-2,51 (2H, m), 2,64-2,82 (2H, m), 2,98 (1H, dd, J = 13,7, 4,6 Hz), 3,16 (2H, s a), 3,55 (1H, dd, J = 16,7, 5,7 Hz), 3,63-3,80 (4H, m), 4,16-4,34 (3H, m), 4,36-4,50 (2H, m), 5,23 (2H, s), 5,37 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,43 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,51-5,62 (1H, m), 6,52 (1H, s), 7,10-7,25 (5H, m), 7,26-7,33 (3H, m), 7,39 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,65-7,72 (3H, m), 7,80 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,86 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,98 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,15 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,31 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,7 Hz).
- 15 EM (IEN) m/z: 1147 (M+H)⁺.

- 20 Procedimiento 2: (5S,14S)-14-Amino-5-bencil-1-[[[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino]-1,4,7,10,13-pentaoxo-3,6,9,12-tetraazahexadecan-16-oato de *tert*-butilo

A una solución de N,N-dimetilformamida (2,00 ml) del compuesto (0,279 g, 0,242 mmol) obtenida en el Procedimiento 1 anterior, se le añadió piperidina (0,240 ml, 2,42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo - cloroformo: metanol = 2 : 1 (v/v)] para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,265 g, cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta: 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,39 (9H, s), 1,81-1,94 (1H, m), 2,07-2,28 (2H, m), 2,37 (1H, dd, J = 15,8, 8,0 Hz), 2,43 (3H, s), 2,60 (1H, dd, J = 15,8, 4,9 Hz), 2,75-2,82 (1H, m), 3,00 (1H, dd, J = 13,9, 4,5 Hz), 3,16-3,25 (2H, m), 3,50-3,61 (2H, m), 3,65-3,81 (5H, m), 4,40-4,51 (1H, m), 5,27 (2H, dd, J = 24,1, 19,0 Hz), 5,43 (2H, dd, J = 21,3, 16,2 Hz), 5,56-5,65 (1H, m), 6,55 (1H, s), 7,15-7,28 (5H, m), 7,33 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 11,0 Hz), 8,04 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,26-8,39 (2H, m), 8,44 (1H, d, J = 8,2 Hz).

Procedimiento 3: (5*S*,14*S*)-5-Bencil-14-[[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]amino]-1-[[[(1*S*,9*S*)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1*H*,12*H*-benzo[*de*]pirano[3',4':6,7]in-dolizino[1,2-*b*]quinolin-1-il]amino]-1,4,7,10,13-pentaóxido-3,6,9,12-tetraazaheptadecan-16-oato de *tert*-butilo

A una solución de N,N-dimetilformamida (2,00 ml) del compuesto (0,100 g, 0,108 mmol) obtenida en el Procedimiento 2 anterior, se le añadió hexanoato de N-succinimidil 6-maleimida (40,0 mg, 0,130 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se retiró a presión reducida y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo - cloroformo: metanol = 9 : 1 (v/v)] para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (80,0 mg, 66 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta: 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,13-1,23 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,42-1,54 (4H, m), 1,80-1,96 (2H, m), 2,08-2,25 (4H, m), 2,35-3,76 (15H, m), 2,43 (3H, s), 4,39-4,49 (1H, m), 4,55-4,67 (1H, m), 5,21-5,34 (2H, m), 5,43 (2H, dd, J = 21,1, 16,4 Hz), 5,56-5,64 (1H, m), 6,55 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 0,8 Hz), 7,16-7,26 (5H, m), 7,33 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 11,3 Hz), 8,04-8,18 (3H, m), 8,30-8,37 (1H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,6 Hz).

EM (IEN) *m/z*: 1118 (M+H)⁺.

Procedimiento 4: N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-L-alfa-aspartilglicilglicil-L-fenilalanil-N-[(1*S*,9*S*)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1*H*,12*H*-benzo[*de*]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-1-il]glicinamida

En refrigeración con hielo, se añadió ácido trifluoroacético (4,00 ml) al compuesto (70,0 mg, 62,6 μmol) obtenido en el Procedimiento 3 anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (55,0 mg, 83 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta: 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,14-1,24 (2H, m), 1,41-1,53 (4H, m), 1,79-1,95 (2H, m), 2,08-2,28 (4H, m), 2,37-2,60 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,63-2,82 (2H, m), 2,99 (1H, dd, J = 14,1, 5,1 Hz), 3,12-3,25 (2H, m), 3,29-3,44 (1H, m), 3,52-3,80 (6H, m), 4,38-4,48 (1H, m), 4,56 (1H, dd, J = 13,7, 7,4 Hz), 5,27 (2H, dd, J = 24,3, 18,8 Hz), 5,43 (2H, dd, J = 21,5, 16,4 Hz), 5,57-5,62 (1H, m), 6,55 (1H, s), 7,01 (2H, s), 7,15-7,26 (5H, m), 7,33 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,98 (1H, s a), 8,08 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,34 (1H, s a), 8,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,26 (1H, s a).

EM (IEN) *m/z*: 1062 (M+H)⁺.

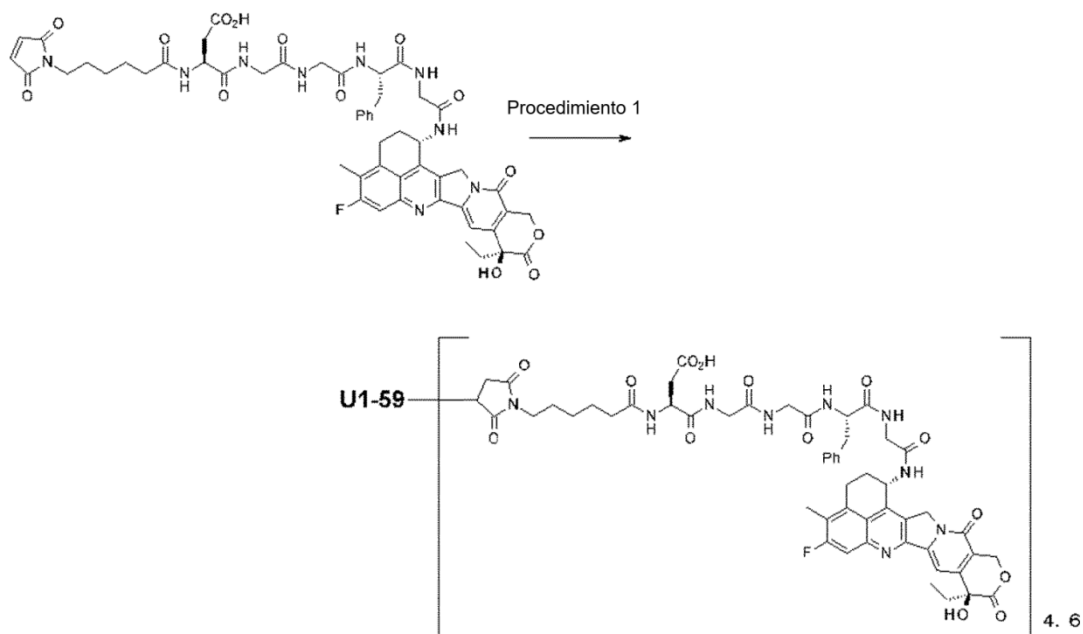
Procedimiento 5: Conjugado de anticuerpo y fármaco (5)

Usando U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 y el compuesto obtenido en el Procedimiento 4 anterior, el conjugado de anticuerpo y fármaco del título se obtuvo de la misma manera que el Procedimiento 6 del Ejemplo 1.

Concentración de anticuerpo: 1,36 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 8,16 mg (82 %), y número medio de moléculas de fármaco conjugado (*n*) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron E_{D,280} = 7620, E_{D,370} = 23700): 5.0.

Ejemplo 6 Conjugado de anticuerpo y fármaco (6)

[Compuesto quím. 37]



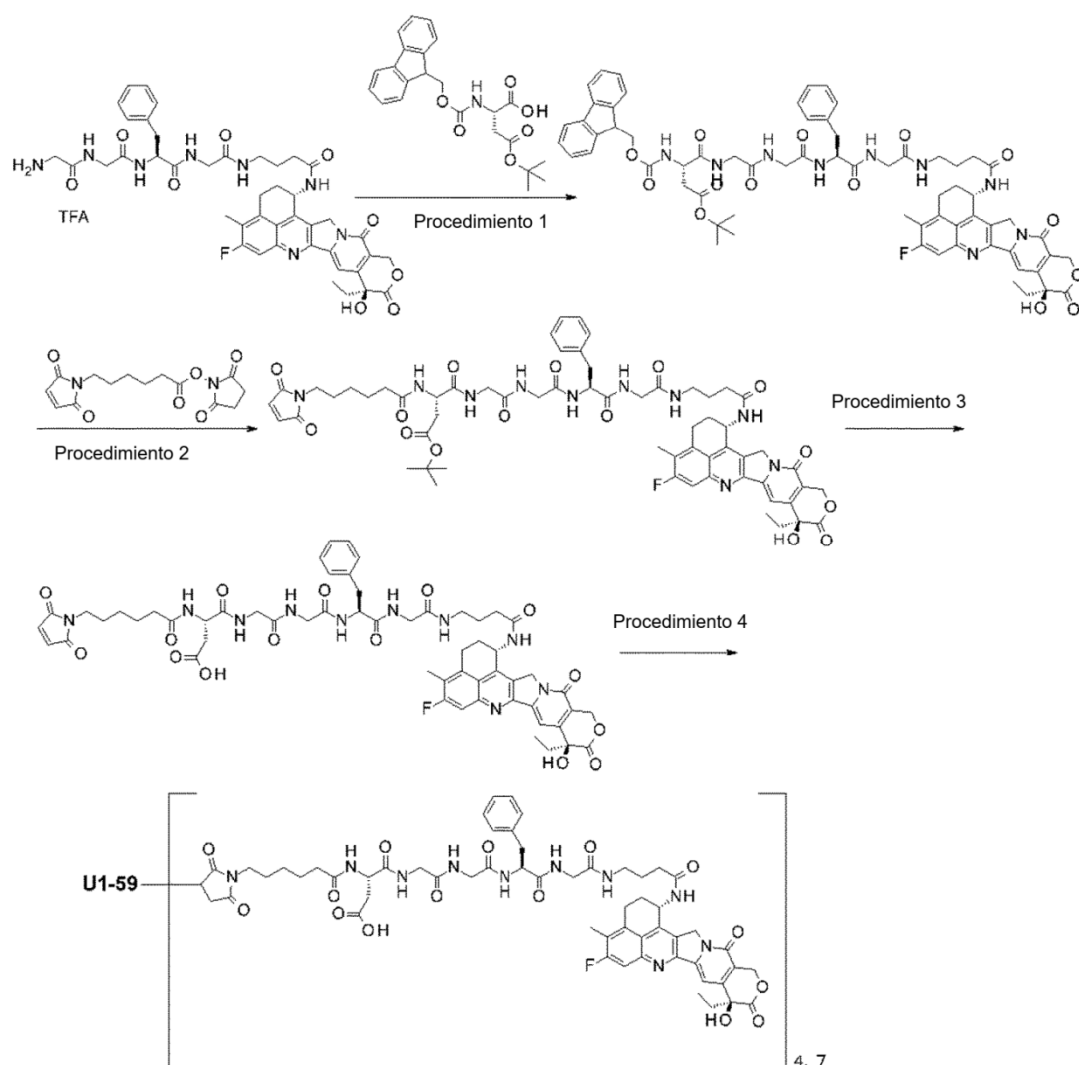
Procedimiento 1: Conjugado de anticuerpo y fármaco (6)

Usando U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 y el compuesto obtenido en el Procedimiento 4 anterior del Ejemplo 5, el conjugado de anticuerpo y fármaco del título se obtuvo de la misma manera que el Procedimiento 6 del Ejemplo 1.

Concentración de anticuerpo: 11,5 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 224,2 mg (90 %), y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 7620$, $E_{D,370} = 23700$): 4.6.

Ejemplo 7 Conjugado de anticuerpo y fármaco (7)

[Compuesto quím. 38]



Procedimiento 1: (3S,12S)-12-Bencil-21-[[[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino]-3-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino]-4,7,10,13,16,21-hexaoxo-5,8,11,14,17-pentaazahenicosan-1-oato de *terc*-butilo

- 5 Se disolvió ácido (2S)-4-*terc*-butoxi-2-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino]-4-oxobutanoico (0,625 g, 1,52 mmol) en diclorometano (10,0 ml), cargado con N-hidroxisuccinimida (0,175 g, 1,52 mol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,291 g, 1,52 mmol) y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se añadió gota a gota a una solución de N,N-dimetilformamida (10,0 ml) cargada con el compuesto (1,00 g, 1,01 mmol) obtenido en el Procedimiento 4 anterior del Ejemplo 1 y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El
- 10 disolvente se retiró a presión reducida y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo - cloroformo: metanol = 8 : 2 (v/v)] para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,873 g, 70 %).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta: 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,37 (9H, s), 1,68-1,78 (2H, m), 1,81-1,93 (2H, m), 2,10-2,23 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,68-2,85 (3H, m), 2,99-3,22 (5H, m), 3,58-3,81 (6H, m), 4,19-4,36 (3H, m), 4,38-4,52 (2H, m), 5,17 (1H, d, J = 19,2 Hz), 5,25 (1H, d, J = 19,2 Hz), 5,43 (2H, s), 5,54-5,62 (1H, m), 6,55 (1H, s), 7,15-7,34 (8H, m), 7,41 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,66-7,75 (4H, m), 7,81 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,01-8,06 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,17-8,22 (1H, m), 8,25-8,30 (1H, m), 8,47 (1H, d, J=8,6 Hz).
- EM (APCI) m/z: 1232 (M+H)⁺.

- 20 **Procedimiento 2:** (3S,12S)-12-Bencil-3-[[[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]amino]-21-[[[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]in-dolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino]-4,7,10,13,16,21-hexaoxo-5,8,11,14,17-pentaazahenicosan-1-oato de *terc*-butilo

- 25 El compuesto (0,800 g, 0,649 mmol) obtenido en el Procedimiento 1 anterior se disolvió en N,N-dimetilformamida (3,00 ml), se cargó con piperidina (0,643 ml, 6,49 mmol) y se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró a sequedad a presión reducida y los residuos obtenidos se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml). Después de añadir hexanoato de N-succinimidil 6-maleimida (0,300 g, 0,974 mmol), se agitó durante 20 horas. El disolvente se retiró a

presión reducida y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo - cloroformo: metanol = 8 : 2 (v/v)] para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,224 g, 29 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta: 0,87 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,15-1,22 (2H, m), 1,35 (9H, s), 1,44-1,47 (4H, m), 1,71-1,73 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,13-2,20 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,67 (1H, dt, J = 11,1, 4,8 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 13,6, 9,4 Hz), 2,99-3,17 (6H, m), 3,31-3,36 (2H, m), 3,57-3,76 (6H, m), 4,45-4,47 (1H, m), 4,57-4,60 (1H, m), 5,16 (1H, d, J = 18,7 Hz), 5,25 (1H, d, J = 18,7 Hz), 5,42 (2H, s), 5,55-5,60 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,99 (2H, s), 7,15-7,27 (5H, m), 7,31 (1H, s), 7,70 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,99 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,09-8,12 (3H, m), 8,25 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,45 (1H, d, J = 9,1 Hz).

EM (APCI) m/z: 1203 (M+H)⁺.

Procedimiento 3: N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-alfa-aspartilglicilglicil-L-fenilalanil-N-(4-[[[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino]-4-oxobutil)glicinamida

El compuesto (0,224 g, 0,186 mmol) obtenido en el Procedimiento 2 anterior se hizo reaccionar de la misma manera que el Procedimiento 2 del Ejemplo 1 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (21,2 mg, 10 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta: 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,13-1,21 (2H, m), 1,42-1,45 (6H, m), 1,70-1,72 (2H, m), 1,85-1,88 (2H, m), 2,06-2,20 (6H, m), 2,39 (3H, s), 2,63-2,67 (1H, m), 2,78-2,81 (1H, m), 3,04-3,12 (6H, m), 3,63-3,70 (6H, m), 4,46-4,52 (2H, m), 5,16 (1H, d, J = 19,2 Hz), 5,25 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,42 (2H, s), 5,55-5,58 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,99 (2H, s), 7,18-7,23 (6H, m), 7,30 (1H, s), 7,71 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,99-8,02 (1H, m), 8,10-8,11 (3H, m), 8,27-8,30 (1H, m), 8,47-8,50 (1H, m).

EM (APCI) m/z: 1147 (M+H)⁺.

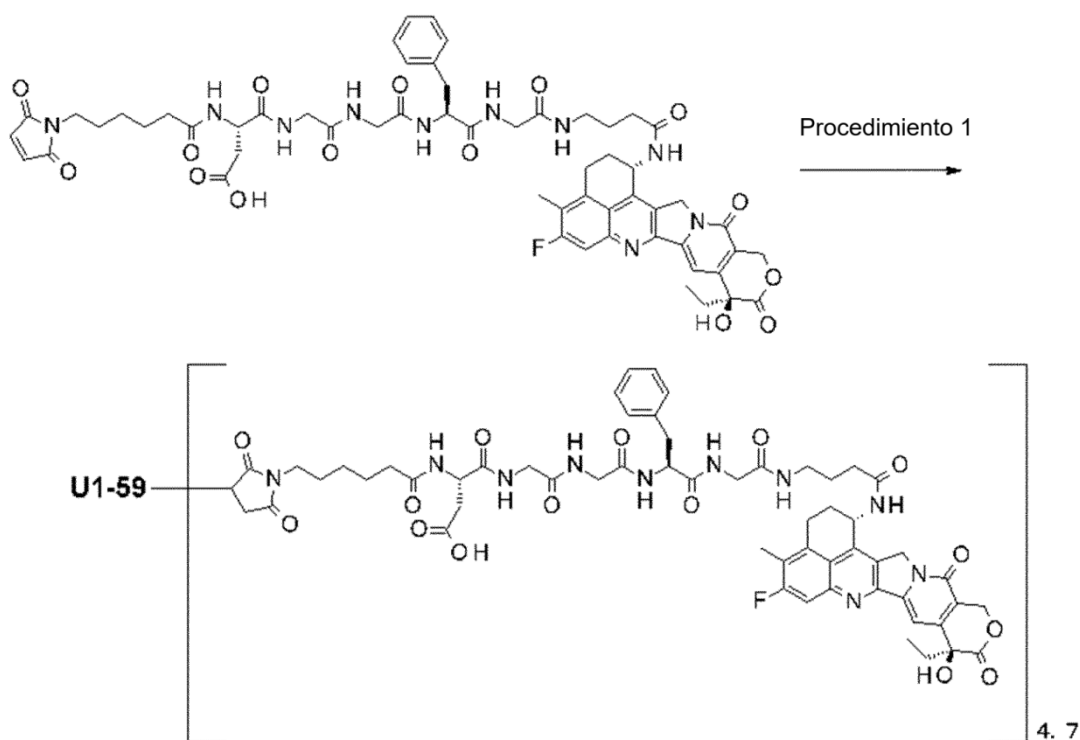
Procedimiento 4: Conjugado de anticuerpo y fármaco (7)

Usando U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 y el compuesto obtenido en el Procedimiento 3 anterior, el conjugado de anticuerpo y fármaco del título se obtuvo de la misma manera que el Procedimiento 6 del Ejemplo 1.

Concentración de anticuerpo: 1,39 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 8,34 mg (83 %), y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron E_{D,280} = 7670, E_{D,370} = 24800): 4.7.

Ejemplo 8 Conjugado de anticuerpo y fármaco (8)

[Compuesto quím. 39]



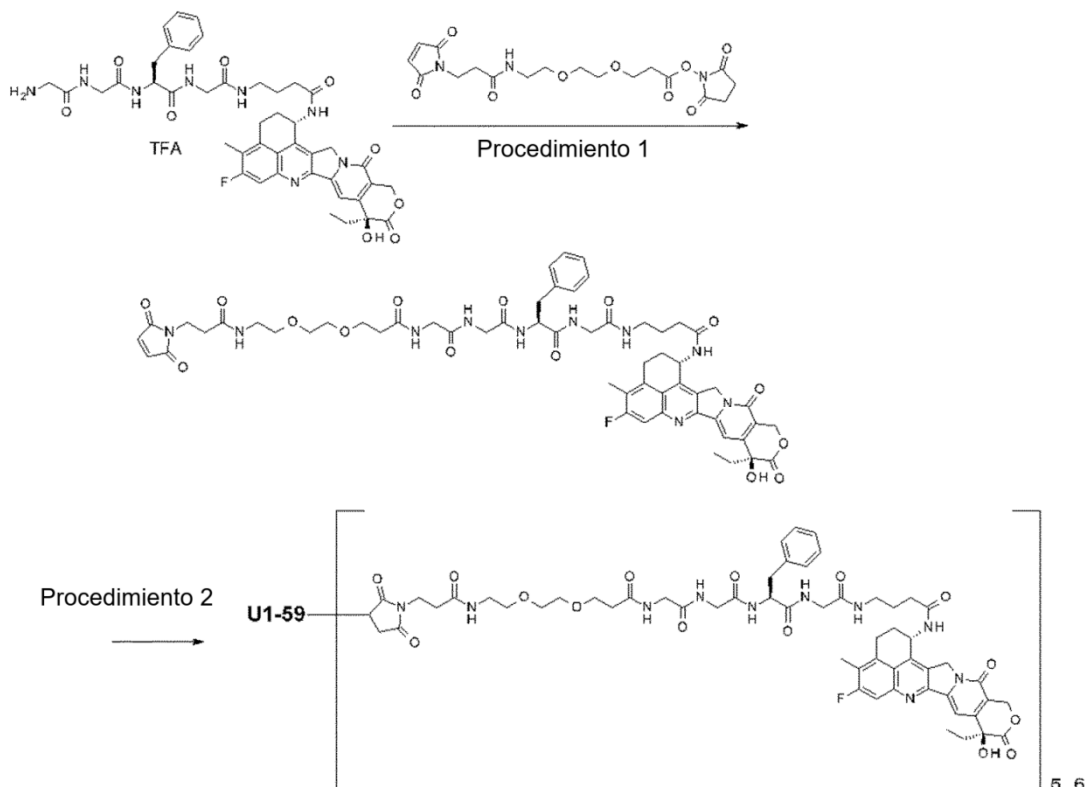
Procedimiento 1: Conjugado de anticuerpo y fármaco (8)

Usando U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 y el compuesto obtenido en el Procedimiento 3 anterior del Ejemplo 7, el conjugado de anticuerpo y fármaco del título se obtuvo de la misma manera que el Procedimiento 6 del Ejemplo 1.

- 5 Concentración de anticuerpo: 11,2 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 228,5 mg (91 %), y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 7670$, $E_{D,370} = 24800$): 4.7.

Ejemplo 9 Conjugado de anticuerpo y fármaco (9)

[Compuesto quím. 40]



- 10 Procedimiento 1: N-{3-[2-(2-[[3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanoil]amino)etoxi]etoxi]propanoil}glicilglicil-L-fenilalanil-N-(4-[[[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino]-4-oxobutyl]glicinamida)

El compuesto (100 mg, 0,119 mmol) obtenido en el Procedimiento 4 anterior del Ejemplo 1 se hizo reaccionar de la misma manera como en el Procedimiento 5 del Ejemplo 1 usando 3-(2-(2-(3-maleinimidepropanamida)etoxi)etoxi)propanoato de N-succinimidilo (50,7 mg, 0,119 mmol) en lugar de hexanoato de N-succinimidil 6-maleimida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (66,5 mg, 48 %).

- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta: 0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,65-1,74 (2H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 2,07-2,19 (4H, m), 2,30 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,33-2,36 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,76 (1H, dd, J = 13,7, 9,8 Hz), 2,96-3,18 (9H, m), 3,42-3,44 (4H, m), 3,53-3,76 (10H, m), 4,43 (1H, td, J = 8,6, 4,7 Hz), 5,14 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,23 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,38 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,42 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,52-5,58 (1H, m), 6,52 (1H, s), 6,98 (2H, s), 7,12-7,17 (1H, m), 7,18-7,25 (4H, m), 7,29 (1H, s), 7,69 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,98-8,03 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,23 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 9,0 Hz). EM (APCI) m/z: 1149 (M+H) $^+$.

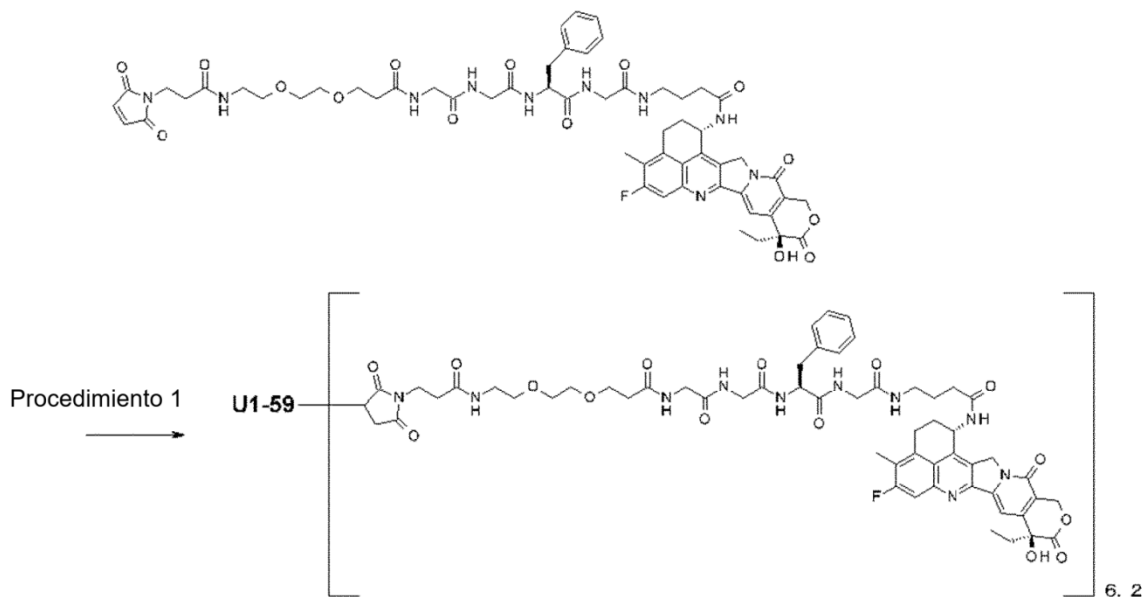
Procedimiento 2: Conjugado de anticuerpo y fármaco (9)

- 25 Usando U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 y el compuesto obtenido en el Procedimiento 1 anterior, el conjugado de anticuerpo y fármaco del título se obtuvo de la misma manera que el Procedimiento 6 del Ejemplo 1.

Concentración de anticuerpo: 2,08 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 18,7 mg (94 %), y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 4964$, $E_{D,370} = 18982$): 5.6.

- 30 **Ejemplo 10 Conjugado de anticuerpo y fármaco (10)**

[Compuesto quím. 41]



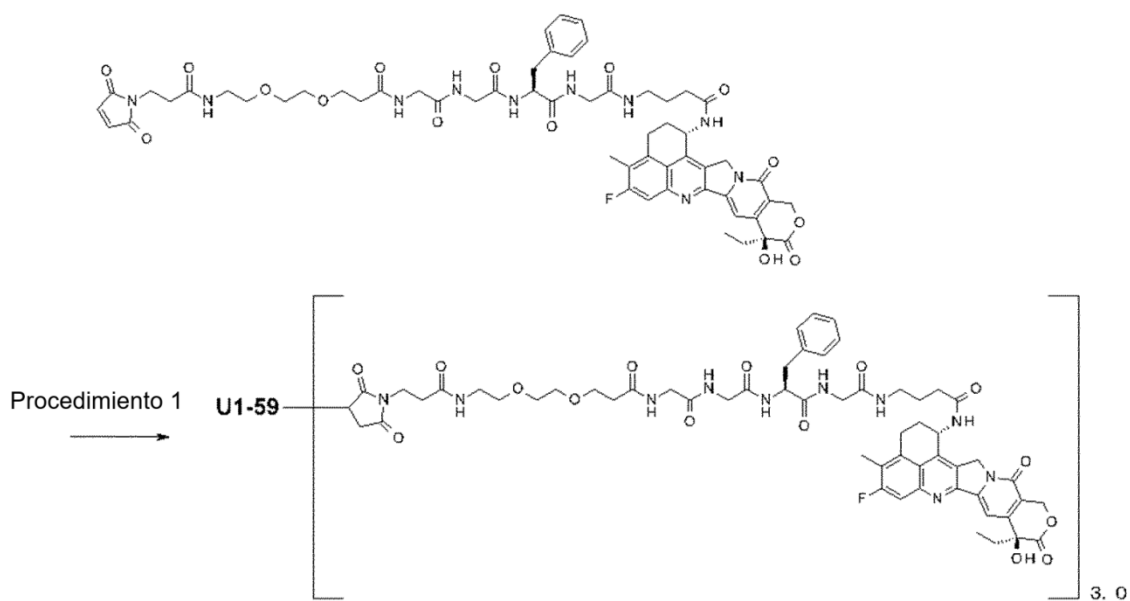
Procedimiento 1: Conjugado de anticuerpo y fármaco (10)

5 Usando U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 y el compuesto obtenido en el Procedimiento 1 anterior del Ejemplo 9, el conjugado de anticuerpo y fármaco del título se obtuvo de la misma manera que el Procedimiento 6 del Ejemplo 1.

10 Concentración de anticuerpo: 19,7 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 236,4 mg (95 %), y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 4964$, $E_{D,370} = 18982$): 6,2; y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común F (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 4964$): 6.4.

Ejemplo 11 Conjugado de anticuerpo y fármaco (11)

[Compuesto quím. 42]



15 Procedimiento 1: Conjugado de anticuerpo y fármaco (11)

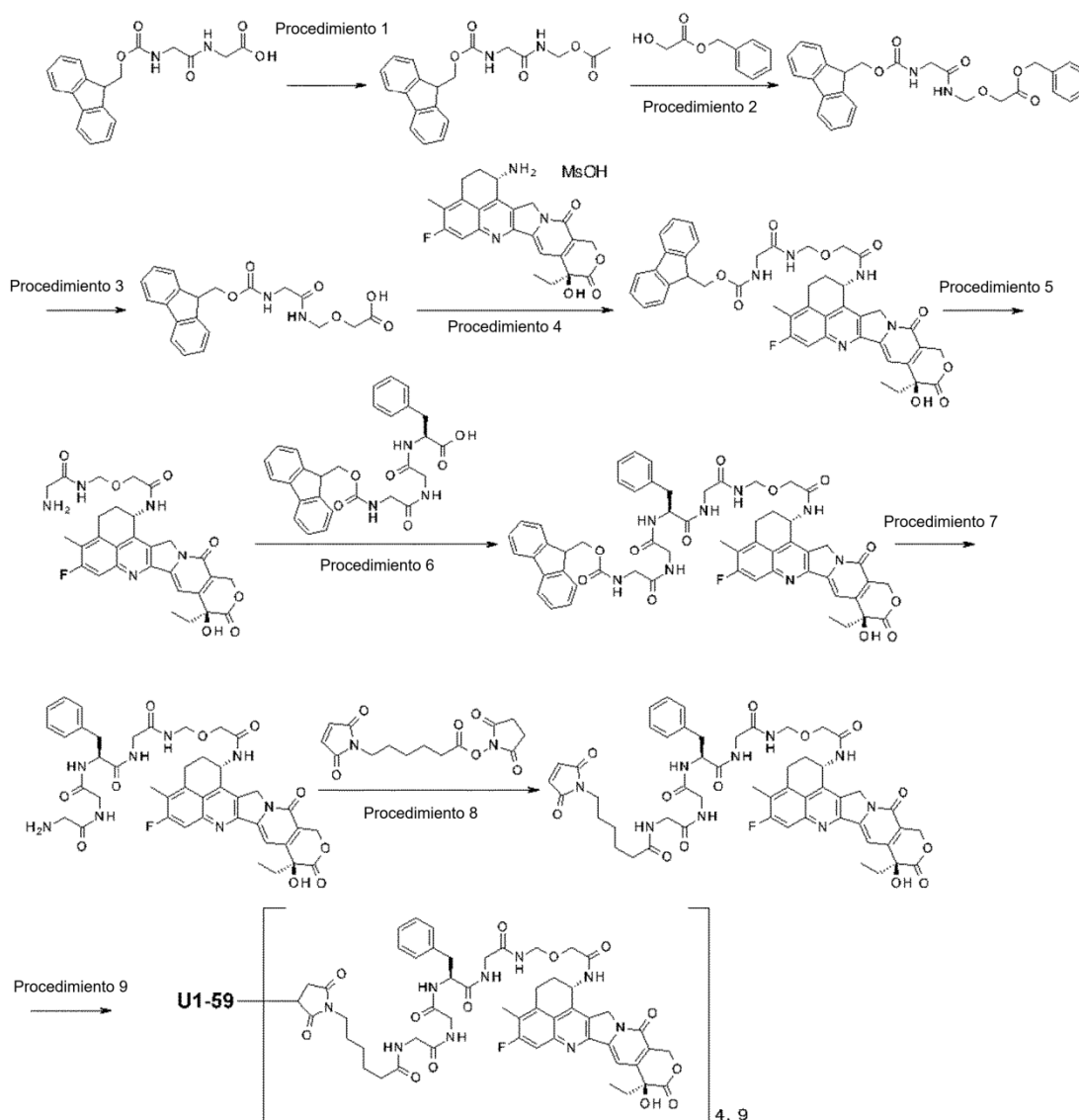
Usando U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 y el compuesto obtenido en el Procedimiento 1 anterior del Ejemplo 9, el conjugado de anticuerpo y fármaco del título se obtuvo de la misma manera que el Procedimiento 1 del Ejemplo 4.

- 5 Concentración de anticuerpo: 0,88 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 5,28 mg (53 %), y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 4964$, $E_{D,370} = 18982$): 3,0; y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común F (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 4964$): 3.3.

Ejemplo 12 Conjugado de anticuerpo y fármaco (12)

10

[Compuesto quím. 43]



Procedimiento 1: ({N-[(9H-fluoren-9-ylmetoxi)carbonil]glicil}amino)macetato de etilo

- 15 A una mezcla que contenía N-9-fluorenilmetoxycarbonilglicilglicina (4,33 g, 12,2 mmol), tetrahidrofurano (120 ml) y tolueno (40,0 ml), se le añadieron piridina (1,16 ml, 14,7 mmol) y tetraacetato de plomo (6,84 g, 14,7 mmol) y se sometió a reflujo calentándose durante 5 horas. Después de la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Los residuos obtenidos se disolvieron en acetato de etilo, se lavaron con agua y salmuera saturada, y después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después del disolvente se retiró a presión reducida, los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [hexano : acetato de etilo = 9 : 1

(v/v) - acetato de etilo] para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,00 g, 67 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta: 2,07 (3H, s), 3,90 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,23 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,46 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,26 (2H, d, J = 7,0 Hz), 5,32 (1H, s a), 6,96 (1H, s a), 7,32 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,41 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,59 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,77 (2H, d, J = 7,3 Hz).

5 Procedimiento 2: [({N-[(9H-Fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicil}amino)metoxi]acetato de bencilo

A una solución de tetrahidrofurano (40,0 ml) del compuesto (3,68 g, 10,0 mmol) obtenido en el Procedimiento 1 anterior y glicolato de bencilo (4,99 g, 30,0 mmol), se le añadió *tert*-butóxido potásico (2,24 g, 20,0 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución de reacción se cargó con acetato de etilo y agua a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo y cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida. Los residuos obtenidos se disolvieron en dioxano (40,0 ml) y agua (10,0 ml), se cargaron con hidrogenocarbonato sódico (1,01 g, 12,0 mmol) y cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (2,59 g, 10,0 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se cargó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [hexano : acetato de etilo = 100 : 0 (v/v) - 0 : 100] para producir el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (1,88 g, 40 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta: 3,84 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,24 (3H, t, J = 6,5 Hz), 4,49 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,88 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,15-5,27 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,74 (1H, s a), 7,31-7,39 (7H, m), 7,43 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,79 (2H, d, J = 7,4 Hz).

Procedimiento 3: ácido [({N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicil}amino)metoxi]acético

20 El compuesto (1,88 g, 3,96 mmol) obtenido en el Procedimiento 2 anterior se disolvió en etanol (40,0 ml) y acetato de etilo (20,0 ml). Después de añadir un catalizador de paladio sobre carbono (376 mg), se agitó a temperatura ambiente en agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El material insoluble se retiró por filtración a través de Celite, y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,52 g, cuantitativo).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta: 3,62 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,97 (2H, s), 4,18-4,32 (3H, m), 4,60 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,29-7,46 (4H, m), 7,58 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,72 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,90 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,71 (1H, t, J = 6,5 Hz).

Procedimiento 4: 9H-Fluoren-9-ilmetil(2-[(2-[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino)-2-oxoetoxi)metil]amino)-2-oxoetil]carbamato

35 En refrigeración con hielo, a una solución de N,N-dimetilformamida (10,0 ml) de mesilitato de exatecano (0,283 g, 0,533 mmol), N-hidroxisuccinimida (61,4 mg, 0,533 mmol), y el compuesto (0,205 g, 0,533 mmol) obtenido en el Procedimiento 3 anterior, se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (92,9 µl, 0,533 mmol) y N,N'-dodiclohexilcarbodiimida (0,143 g, 0,693 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró a presión reducida y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo - capa orgánica repartida de cloroformo : metanol: agua = 7 : 3 : 1 (v/v/v)] para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (0,352 g, 82 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta: 0,81 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,73-1,87 (2H, m), 2,06-2,20 (2H, m), 2,34 (3H, s), 3,01-3,23 (2H, m), 3,58 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,98 (2H, s), 4,13-4,25 (3H, m), 4,60 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,09-5,22 (2H, m), 5,32-5,42 (2H, m), 5,50-5,59 (1H, m), 6,49 (1H, s), 7,24-7,30 (3H, m), 7,36 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,53 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,66 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,84 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,77 (1H, t, J = 6,7 Hz).
EM (IEN) m/z: 802 (M+H)⁺.

45 Procedimiento 5: N-[(2-[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino)-2-oxoetoxi)metil]glicinamida

A una solución de N,N-dimetilformamida (11,0 ml) del compuesto (0,881 g, 1,10 mmol) obtenida en el Procedimiento 4 anterior, se le añadió piperidina (1,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para producir una mezcla que contenía el compuesto del título. La mezcla se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

50 Procedimiento 6: N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicilglicil-L-fenilalanil-N-[(2-[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino)-2-oxoetoxi)metil]glicinamida

55 En refrigeración con hielo, a una solución de N,N-dimetilformamida (50,0 ml) de la mezcla (0,439 mmol) obtenida en el Procedimiento 5 anterior, N-hidroxisuccinimida (0,101 g, 0,878 mmol), y N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicilglicil-L-fenilalanina (el compuesto descrito en la Patente japonesa abierta al público n.º 2002-60351; 0,440 g, 0,878 mmol), se le añadió N,N'-dodiclohexilcarbodiimida (0,181 g, 0,878 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se retiró a presión reducida y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo - cloroformo: metanol = 9 : 1 (v/v)] para

producir el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (0,269 g, 58 %).
EM (IEN) m/z: 1063 (M+H)⁺.

Procedimiento 7: Glicilglicil-L-fenilalanil-N-[(2-[[[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino]-2-oxoetoxi)metil]glicinamida

- 5 A una solución de N,N-dimetilformamida (4,00 ml) del compuesto (0,269 g, 0,253 mmol) obtenida en el Procedimiento 1 anterior, se le añadió piperidina (0,251 ml, 2,53 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para producir una mezcla que contenía el compuesto del título. La mezcla se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

- 10 Procedimiento 8: N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]glicilglicil-L-fenilalanil-N-[(2-[[[(1S,9S)-9-etil-5-fluoro-9-hidroxi-4-metil-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahidro-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-il]amino]-2-oxoetoxi)metil]glicinamida

- 15 A una solución de N,N-dimetilformamida (10,0 ml) del compuesto (0,253 mmol) obtenida en el Procedimiento 7 anterior, se le añadió hexanoato de N-succinimidil 6-maleimida (0,156 g, 0,506 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró a presión reducida y los residuos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo - cloroformo: metanol = 9 : 1 (v/v)] para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,100 g, 38 %).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta: 0,83 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,09-1,21 (2H, m), 1,33-1,47 (4H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,00-2,23 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,69-2,81 (1H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 3,06-3,22 (2H, m), 3,23-3,74 (6H, m), 3,98 (2H, s), 4,39-4,50 (1H, m), 4,60 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,17 (2H, s), 5,39 (2H, s), 5,53-5,61 (1H, m), 6,50 (1H, s), 6,96 (2H, s), 7,11-7,24 (5H, m), 7,28 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,97 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,03 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, t, J = 6,5 Hz), 8,48 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,60 (1H, t, J = 6,5 Hz).
EM (IEN) m/z: 1034 (M+H)⁺.

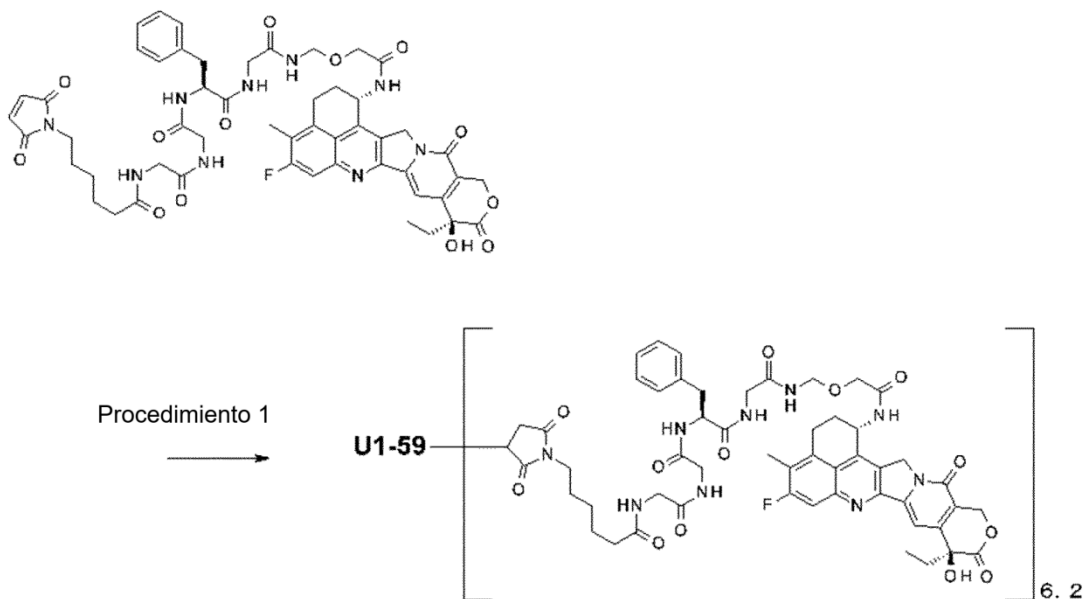
Procedimiento 9: Conjugado de anticuerpo y fármaco (12)

- 25 Usando U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 y el compuesto obtenido en el Procedimiento 8 anterior, el conjugado de anticuerpo y fármaco del título se obtuvo de la misma manera que el Procedimiento 6 del Ejemplo 1.

Concentración de anticuerpo: 2,11 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 19,0 mg (95 %), y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron E_{D,280} = 5178, E_{D,370} = 20217): 4.9.

Ejemplo 13 Conjugado de anticuerpo y fármaco (13)

- 30 [Compuesto quím. 44]



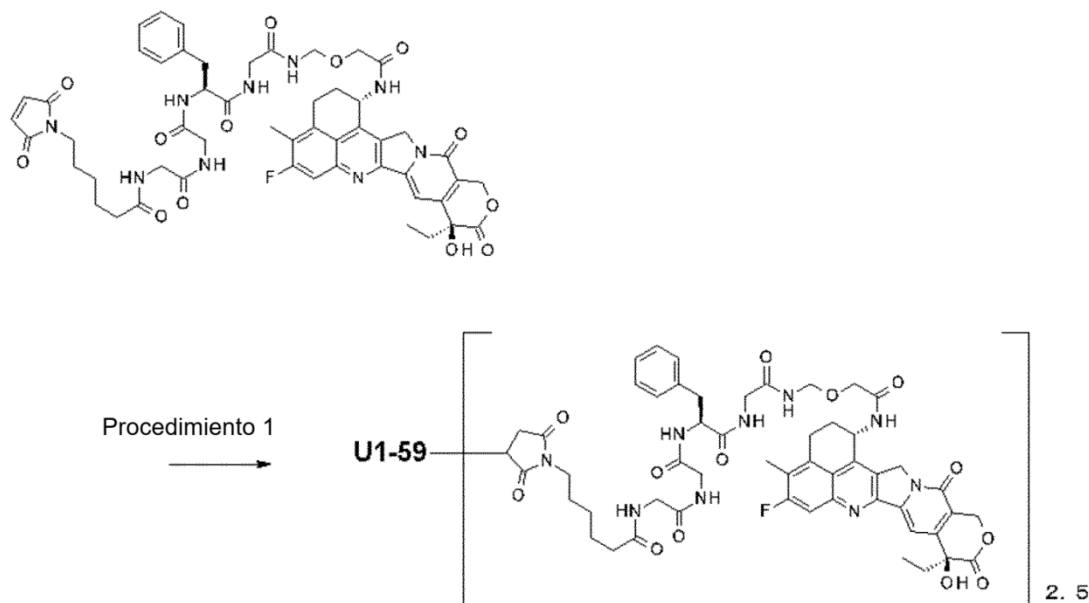
Procedimiento 1: Conjugado de anticuerpo y fármaco (13)

- 35 Usando U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 y el compuesto obtenido en el Procedimiento 8 anterior del Ejemplo 12, el conjugado de anticuerpo y fármaco del título se obtuvo de la misma manera que el Procedimiento 6 del Ejemplo 1.

Concentración de anticuerpo: 22,2 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 244,2 mg (98 %), y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 5178$, $E_{D,370} = 20217$): 6,2; y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común F (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 5178$): 7.0.

Ejemplo 14 Conjugado de anticuerpo y fármaco (14)

[Compuesto quím. 45]



Procedimiento 1: Conjugado de anticuerpo y fármaco (14)

- 10 Reducción del anticuerpo: El U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 se preparó para tener una concentración de anticuerpo de 10 mg/ml reemplazando el medio con PBS6.0/EDTA usando el procedimiento común B y el procedimiento común C descritos en el Procedimiento de producción 1. La solución (1,00 ml) se añadió a un tubo de polipropileno de 2,0 ml y se cargó con una solución acuosa de TCEP 10 mM (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) (0,0160 ml; 2,4 equivalentes equivalentes por molécula de anticuerpo) y una solución acuosa 1 M de hidrogenofosfato dipotásico (Nacalai Tesque, Inc.; 0,0150 ml). Después de confirmar que la solución tiene un pH de 7,0 +/- 0,1, el enlace disulfuro en la parte de bisagra del anticuerpo se redujo incubando a 37 °C durante 1 hora.

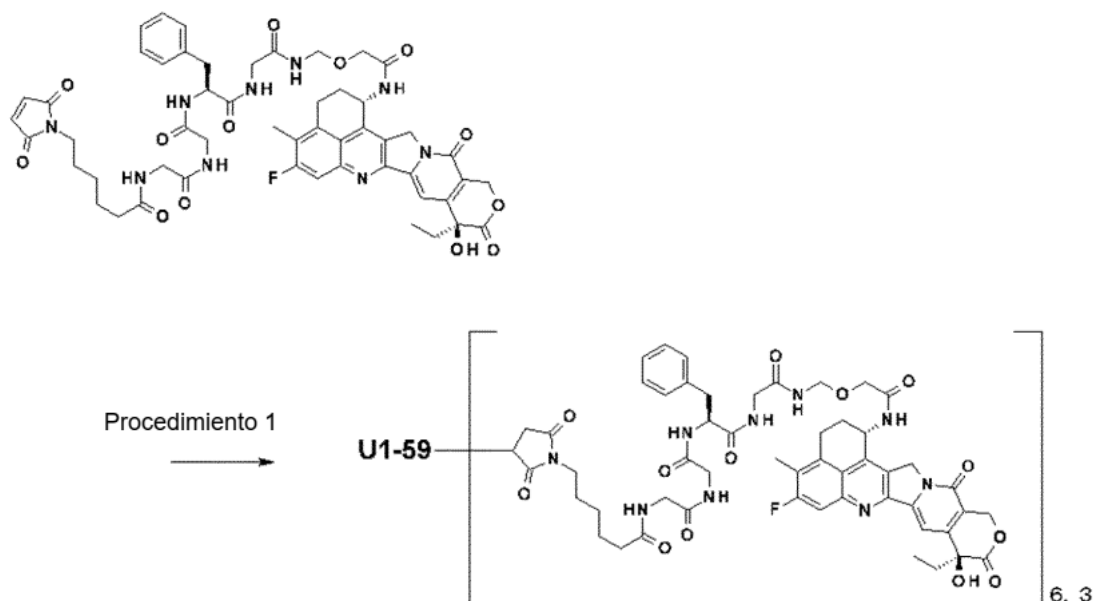
- 20 Conjugación entre anticuerpo y engarce de fármaco: Después de incubar la solución en un baño de agua a 15 °C durante 10 minutos, se añadieron dimetilsulfóxido (Sigma-Aldrich Co. LLC; 0,0209 ml) y una solución de dimetilsulfóxido (0,0315 ml; 5,0 equivalentes por molécula de anticuerpo) conteniendo 10 mM del compuesto obtenido en el Procedimiento 8 del Ejemplo 12 anterior y se incubaron en un baño de agua a 15 °C durante 60 minutos para conjugar el engarce del fármaco con el anticuerpo. A continuación, se añadió a la misma una solución acuosa (0,0050 ml) de NAC 100 mM (Sigma-Aldrich Co. LLC) y se agitó usando un rotador de tubo (MTR-103, fabricado por AS ONE Corporation) a temperatura ambiente durante otros 20 minutos para terminar la reacción del engarce del fármaco.

- 25 De acuerdo con los mismos procedimientos de purificación y caracterizaciones fisicoquímicas como el Procedimiento 6 del Ejemplo 1, se obtuvieron los siguientes valores característicos.

- 30 Concentración de anticuerpo: 1,46 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 8,76 mg (88 %), y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 5178$, $E_{D,370} = 20217$): 2,5; y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común F (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 5178$): 2.9.

Ejemplo 15 Conjugado de anticuerpo y fármaco (15)

[Compuesto quím. 46]



Procedimiento 1: Conjugado de anticuerpo y fármaco (15)

Reducción del anticuerpo: El U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 se preparó para tener una concentración de anticuerpo de 10 mg/ml reemplazando el medio con PBS6.0/EDTA usando el procedimiento común B y el procedimiento común C descritos en el Procedimiento de producción 1. La solución (100 ml) se añadió a un matraz Erlenmeyer de polycarbonato de 250 ml y se cargó con una solución acuosa 1 M de hidrogenofosfato dipotásico (1,70 ml) y después una solución acuosa de TCEP 10 mM (4,010 ml; 6,0 equivalentes por molécula de anticuerpo) a temperatura ambiente con agitación usando un agitador magnético. Después de confirmar que la solución tiene un pH de 7,0 +/-0,1, se detuvo la agitación y se redujo el enlace disulfuro en la parte de bisagra del anticuerpo incubando a 37 °C durante 1 hora.

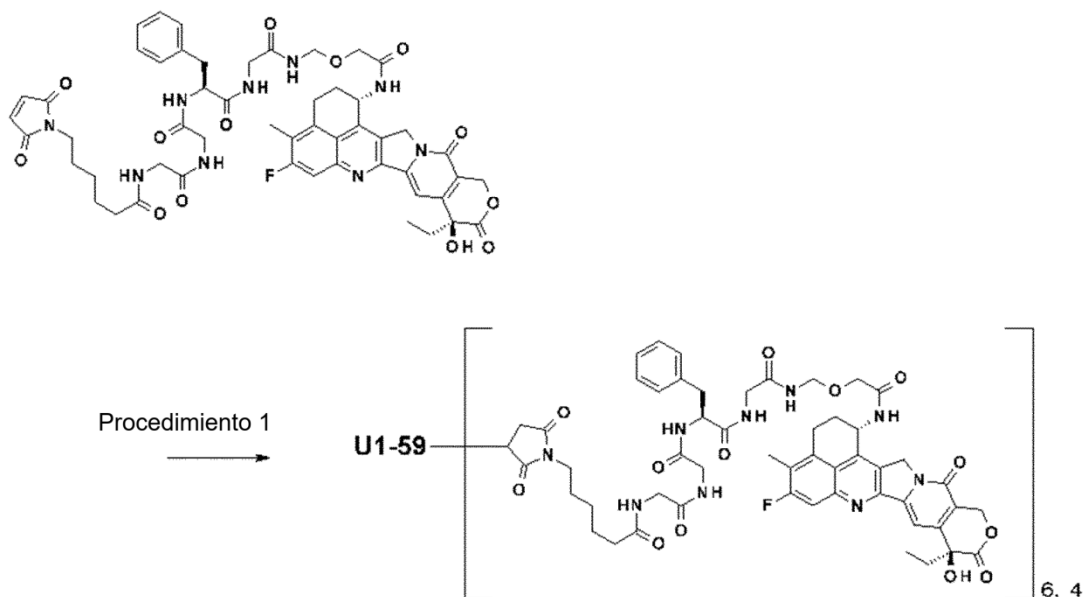
Conjugación entre anticuerpo y engarce de fármaco: Después de enfriar la solución anterior a 15 °C, se añadió gradualmente con agitación una solución de DMSO (6,684 ml; 10,0 equivalentes por molécula de anticuerpo) que contenía 10 mM del compuesto obtenido en el Procedimiento 8 anterior del Ejemplo 12. La mezcla se agitó a 15 °C durante los primeros 30 minutos y, después de detener la agitación, se incubó durante otra hora para conjugarse el engarce del fármaco con el anticuerpo. A continuación, se le añadió una solución acuosa (0,862 ml; 12,9 equivalentes por molécula de anticuerpo) de NAC 100 mM con agitación y se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos para terminar la reacción del engarce de fármaco sin reaccionar.

Purificación: Se añadieron gradualmente a la solución una solución acuosa de ácido acético al 20 % (aproximadamente 0,6 ml) y ABS (100 ml) con agitación para ajustar el pH de la solución a 5,5 +/-0,1. Esta solución se sometió a microfiltración (Millipore Corp. Millex-HV, 0,45 µm, membrana de PVDF) para retirar la materia de color blanquecino. Esta solución se sometió a purificación por ultrafiltración usando un aparato de ultrafiltración constituido por una membrana de ultrafiltración (Merck Japan, Ltd., Pellicon XL Cassette, Biomax 50 KDa), una bomba de tubo (Cole-Parmer International, EE.UU., bomba MasterFlex modelo 77521-40, cabezal de bomba modelo 7518-00) y un tubo (Cole-Parmer International, EE.UU., MasterFlex tube L/S16). Específicamente, mediante la adición de ABS gota a gota (un total de 1600 ml) como solución tampón para purificación a la solución de reacción mientras se realiza la purificación por ultrafiltración, se retiraron los engarces de fármacos no conjugados y otros reactivos de bajo peso molecular mientras que la solución tampón se reemplazó con ABS y además se concentró la solución. La solución purificada obtenida se sometió a microfiltración (0,22 µm (Millipore Corp. Millex-GV, membrana PVDF) para producir 37,5 ml de una solución que contenía el conjugado de fármaco y anticuerpo del título.

Concentración de anticuerpo: 26,5 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 993,0 mg (90 %), número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 5178$ y $E_{D,370} = 20217$): 6,3, y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común F (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usó $E_{D,280} = 5178$): 7.3.

Ejemplo 16a Conjugado de anticuerpo y fármaco (16a)

[Compuesto quím. 47]



Procedimiento 1: Conjugado de anticuerpo y fármaco (16a)

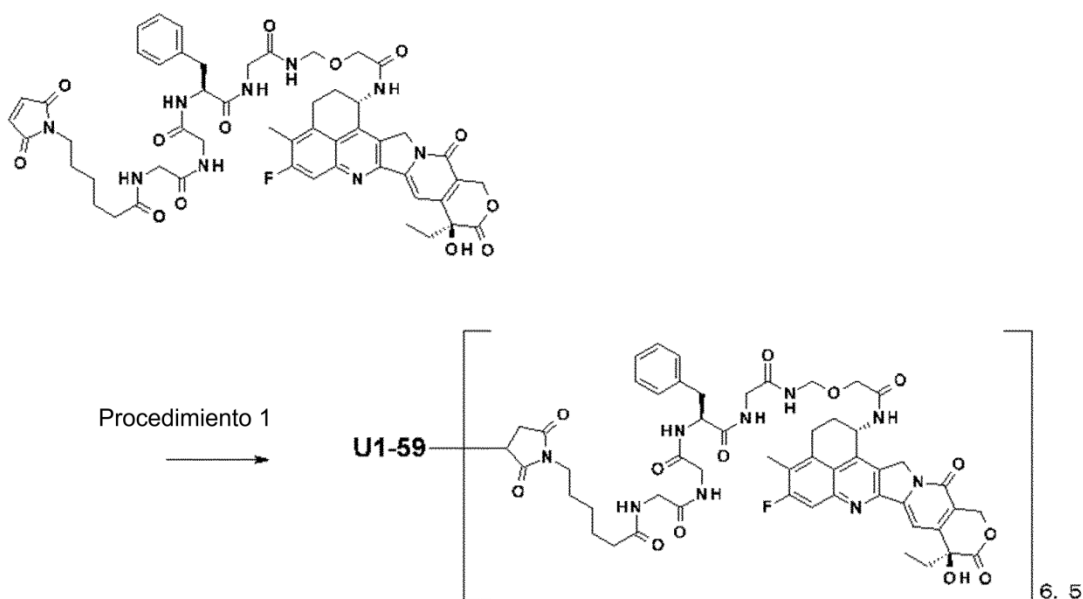
Reducción del anticuerpo: El U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 se preparó para tener una concentración de anticuerpo de 10 mg/ml reemplazando el medio con PBS6.0/EDTA usando el procedimiento común B y el procedimiento común C descritos en el Procedimiento de producción 1. La solución (15 ml) se añadió a un contenedor de 50 ml de tereftalato de polietileno y se cargó con una solución acuosa 1 M de hidrogenofosfato dipotásico (0,255 ml) y después una solución acuosa de TCEP 10 mM (0,601 ml; 6,0 equivalentes por molécula de anticuerpo) a temperatura ambiente con agitación usando un agitador magnético. Después de confirmar que la solución tiene un pH de 7,0 +/- 0,1, el enlace disulfuro en la parte de bisagra del anticuerpo se redujo incubando a 37 °C durante 2 horas.

Conjugación entre anticuerpo y engarce de fármaco: Después de enfriar la solución anterior a 15 °C, se añadió gradualmente con agitación una solución de DMSO (1,002 ml; 10,0 equivalentes por molécula de anticuerpo) que contenía 10 mM del compuesto obtenido en el Procedimiento 8 anterior del Ejemplo 12. La mezcla se agitó a 15 °C durante 30 minutos para conjugar el engarce del fármaco con el anticuerpo. A continuación, se le añadió una solución acuosa (0,129 ml; 12,9 equivalentes por molécula de anticuerpo) de NAC 100 mM con agitación y se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos para terminar la reacción del engarce de fármaco sin reaccionar. De acuerdo con los mismos procedimientos de purificación y caracterizaciones fisicoquímicas como el Procedimiento 6 del Ejemplo 1, se obtuvieron las siguientes características.

Concentración de anticuerpo: 2,36 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 140 mg (59,5 ml) (94 %), número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 5178$ y $E_{D,370} = 20217$): 6,4, y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común F (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usó $E_{D,280} = 5178$): 7.7.

Ejemplo 16b Conjugado de anticuerpo y fármaco (16b)

[Compuesto quím. 48]



Reducción del anticuerpo: El U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 se preparó para tener una concentración de anticuerpo de 10 mg/ml reemplazando el medio con PBS6.0/EDTA usando el procedimiento común B y el procedimiento común C descritos en el Procedimiento de producción 1. La solución (900 ml) se añadió a un matraz Erlenmeyer de policarbonato de 2000 ml y se cargó con una solución acuosa 1 M de hidrogenofosfato dipotásico (15,3 ml) y después una solución acuosa de TCEP 10 mM (36,1 ml; 6,0 equivalentes por molécula de anticuerpo) a temperatura ambiente con agitación usando un agitador magnético. Después de confirmar que la solución tiene un pH de 7,0 +/-0,1, se detuvo la agitación y se redujo el enlace disulfuro en la parte de bisagra del anticuerpo incubando a 37 °C durante 2 horas.

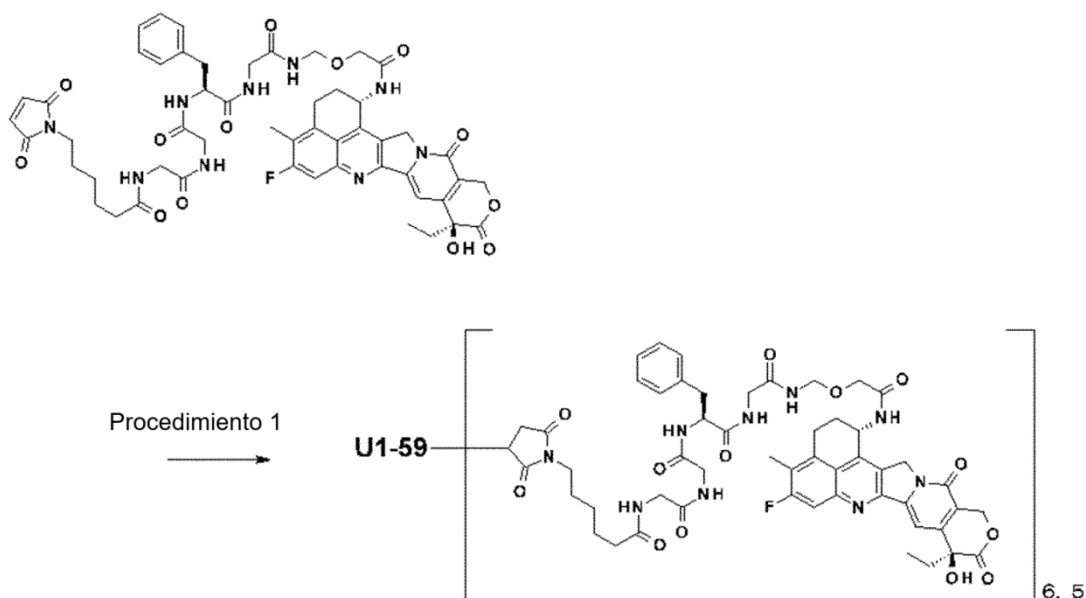
Conjugación entre anticuerpo y engarce de fármaco: Después de enfriar la solución anterior a 15 °C, se añadió gradualmente con agitación una solución de DMSO (60,16 ml; 10,0 equivalentes por molécula de anticuerpo) que contenía 10 mM del compuesto obtenido a partir del Procedimiento 8 anterior del Ejemplo 12. La mezcla se agitó a 15 °C durante 30 minutos para conjugar el engarce del fármaco con el anticuerpo. A continuación, se le añadió una solución acuosa (7,76 ml; 12,9 equivalentes por molécula de anticuerpo) de NAC 100 mM con agitación y se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos para terminar la reacción del engarce de fármaco sin reaccionar.

Purificación: Se añadieron gradualmente a la solución una solución acuosa de ácido acético al 20 % (aproximadamente 5 ml) y ABS (1000 ml) con agitación para ajustar el pH de la solución a 5,5 +/-0,1. Esta solución se sometió a microfiltración (Millipore Corp. Stericup, 0,45 µm, membrana de PVDF) para retirar la materia de color blanquecino. Esta solución se sometió a purificación por ultrafiltración usando un aparato de ultrafiltración constituido por una membrana de ultrafiltración (Merck Japan, Ltd., Pellicon 2 mini cassette, Ultracel 30 KDa, 0,1 m²), una bomba de tubo (Cole-Parmer International, EE.UU., bomba MasterFlex modelo 7528-20, cabezal de bomba modelo 77800- 62) y un tubo (Cole-Parmer International, EE.UU., tubos MasterFlex L/S24 y 25). Específicamente, mediante la adición de ABS gota a gota (un total de 16 l) como solución tampón para purificación a la solución de reacción mientras se realiza la purificación por ultrafiltración, se retiraron los engarces de fármacos no conjugados y otros reactivos de bajo peso molecular mientras que la solución tampón se reemplazó con ABS y además se concentró la solución para producir aproximadamente 500 ml de una solución que contenía el conjugado de anticuerpo y fármaco.

Concentración de anticuerpo: 19,66 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 9830 mg (109 %), y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron E_{D,280} = 51 78 y E_{D,370} = 20217): 6.5.

Ejemplo 16c Conjugado de anticuerpo y fármaco (16c)

[Compuesto quím. 49]

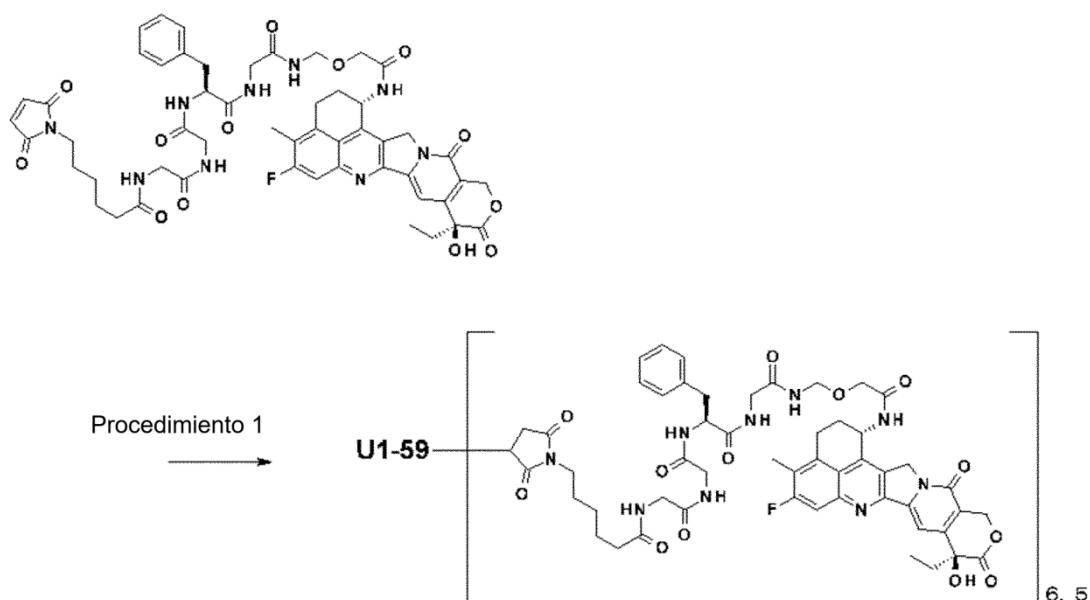


Usando U1-59 producido en el Ejemplo de referencia 1 y el compuesto obtenido en el Procedimiento 8 anterior del Ejemplo 12, el conjugado de anticuerpo y fármaco del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 16b.

- 5 Concentración de anticuerpo: 16,21 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 9726 mg (600 ml, 108 %), y número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 5178$ y $E_{D,370} = 20217$): 6.5.

Ejemplo 16d Conjugado de anticuerpo y fármaco (16d)

[Compuesto quím. 50]



- 10 Los conjugados de anticuerpo y fármaco (16a), (16b) y (16c) producidos en los Ejemplos 16a, 16b y 16c, respectivamente, se mezclaron (un total de aproximadamente 18 g) y se sometieron adicionalmente a ultrafiltración de la misma manera que en el Ejemplo. 16b (se usaron 11 l de ABS). La solución purificada obtenida se sometió a microfiltración (Millipore Corp. Stericup, 0,45 μ m y 0,22 μ m, membrana de PVDF) para producir 745 ml de una solución que contenía el conjugado de fármaco y anticuerpo del título. Añadiendo 110 ml más de ABS, se obtuvieron
- 15 855 ml de una solución que contenía el conjugado de anticuerpo y fármaco del título.

Concentración de anticuerpo: 20,0 mg/ml, rendimiento de anticuerpo: 17,1 g (94 %), número medio de moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común E (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usaron $E_{D,280} = 5178$ y $E_{D,370} = 20217$): 6,5, y número medio de

moléculas de fármaco conjugado (n) por molécula de anticuerpo medido por el Procedimiento común F (como coeficiente de absorción molar del engarce del fármaco, se usó $E_{D,280} = 5178$): 7.8.

Ejemplo de prueba 1 Afinidad de unión de HER3 del conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con U1-59

5 Procedimiento:

Se cultivó una línea celular de cáncer de mama humano HCC1569 (CRL-2330) de ATCC en un medio RPMI1640 (adquirido de Invitrogen Corp., que contenía seroalbúmina bovina al 10 % (fabricado por Invitrogen Corp.) y L-glutamina 2 mM (fabricado por Invitrogen Corp.)). Las células se disociaron de la placa de cultivo usando ACCUTASE® SOLUTION (Millipore Corp., SCR005) o EDTA (5 mM, solución salina tamponada con fosfato (PBS, cloruro sódico 137 mM, cloruro potásico 2,7 mM, dihidrogenofosfato potásico 1,47 mM e hidrogenofosfato sódico 10,5 mM)), y se midió el número de células vivas mediante tratamiento con azul de tripán. Se inocularon el mismo número de células suspendidas en un tampón de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) (PBS que contenía FBS al 3 % y azida sódica al 0,004 %) en placas de fondo en U de 96 pocillos, y las células se precipitaron por centrifugación y se suspendieron en 100 μ l de un anticuerpo enfriado con hielo o una dilución de conjugado anticuerpo-fármaco o tampón FACS.

El anticuerpo o cada conjugado anticuerpo-fármaco se diluyó en serie en una proporción de 1/3 con un tampón FACS y se ajustó de 30 μ g/ml a 5 ng/ml (200 nM a 0,03 nM). Las células tratadas con un tampón FACS sin la adición de un anticuerpo primario se usaron como un grupo control.

20 U1-59, el conjugado anticuerpo-fármaco (3), el conjugado anticuerpo-fármaco (10) o el conjugado anticuerpo-fármaco (13) se evaluaron como el anticuerpo o los conjugados anticuerpo-fármaco.

Las células de cada grupo se hicieron reaccionar con una dilución de anticuerpo primario durante 45 minutos en hielo y después se lavaron con un tampón FACS. Además, se añadieron a la misma 100 μ l de un tampón FACS o una solución de reacción de un anticuerpo secundario diluido 1/100 (anticuerpo antihumano acoplado a ficoeritrina (PE), Dianova GmbH n.º 709-116-149). Las células se trataron durante 45 minutos en hielo en la oscuridad y después se lavaron con un tampón FACS, y las células muertas se excluyeron usando un tampón FACS o un tampón FACS suplementado con 7-aminoactinomicina D (7AAD, Sigma-Aldrich Co. LLC, n.º A9400, 1,1 μ g/ml).

Las señales de fluorescencia de células vivas se evaluaron usando un citómetro de flujo Accuri C6 (BD Biosciences/Accuri® Cytometers Inc., número de serie 1424) y el software CFlow (CFlow sampler Versión 1.0.264.13).

30 Para la corrección de señales derivadas de PE y 7-AAD, se evaluaron las señales de fluorescencia de U1-59 (30 μ g/ml) y las células teñidas con el anticuerpo secundario marcado con PE o 7-AAD.

Para cuantificar las señales de fluorescencia específicas de U1-59 en las células, se usaron los valores obtenidos por sustracción de las señales de FL-2 de las células tratadas solo con el anticuerpo secundario o 7-AAD. La afinidad de unión en equilibrio (KD) y la fuerza de unión máxima (B_{máx}) se calcularon usando el software GraphPad Prism (versión 5.04 para Windows® (unión específica de un sitio)).

Los resultados se muestran en la Figura 3 y la Tabla 1. La Figura 3 y la Tabla 1 muestran la intensidad de fluorescencia media de HCC1569 tratado con diluciones en serie de U1-59 o cada conjugado de anticuerpo-fármaco. La afinidad de unión de equilibrio KD y la fuerza de unión máxima B_{máx} se calcularon usando el software GraphPad Prism.

40 [Tabla 1]

	U1-59	Conjugado de anticuerpo-fármaco (3)	Conjugado de anticuerpo-fármaco (10)	Conjugado de anticuerpo-fármaco (13)
B_{máx}	31830	28981	28841	28415
Kd (nM)	1,672	1,653	1,554	2,757

El conjugado anticuerpo-fármaco (3) o el conjugado anticuerpo-fármaco (10) exhibió una afinidad de unión promedio KD por HCC-1569 equivalente a KD del anticuerpo anti-HER3 no conjugado U1-59. El conjugado anticuerpo-fármaco (13) también exhibió una afinidad de unión promedio KD equivalente a KD del anticuerpo anti-HER3 no conjugado U1-59 (2,7 nM frente a 1,6 nM). Los valores de KD de los diferentes conjugados anticuerpo-fármaco sugirieron que los procedimientos de conjugación anticuerpo-fármaco no alteran significativamente la afinidad de unión de U1-59.

Ejemplo de Prueba 2 Inhibición de la señal de HER3 mediante conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3

Procedimiento:

Se disoció una línea celular de cáncer de pulmón humano A549 (CRS-300114) de Cell Lines Service mediante

tratamiento con tripsina y se inocularon 50.000 células vivas en 3 ml de DMEM/F12 (Invitrogen Corp., n.º 21331-020) FBS al 10 % (Invitrogen Corp., n.º 10270-106) en cada uno de los 6 pocillos. Después de cultivar las células durante 3 días, el medio se reemplazó con 2 ml de un medio nuevo.

- 5 El anticuerpo o cada conjugado anticuerpo-fármaco se añadió directamente a 2 ml de un medio en cada uno de los 6 pocillos de tal manera que la concentración final fuera de 10 ug/ml (se añadieron 20 ul de una solución madre de 1 ug/ul de anticuerpo o conjugado anticuerpo-fármaco).

U1-59, el conjugado anticuerpo-fármaco (3), el conjugado anticuerpo-fármaco (10) o el conjugado anticuerpo-fármaco (13) se usaron como el anticuerpo o el conjugado anticuerpo-fármaco. Se usó un grupo no tratado como control.

- 10 Las células se cultivaron durante 2 días, se lavaron una vez con PBS y se trataron con 100 ul de un tampón enfriado con hielo (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetasulfónico (HEPES) 50 mM, pH 7,5, cloruro sódico 150 mM, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 1 mM, glicerina al 12,5 %, Triton X-100 al 1 % y pirofosfato sódico tetrabásico 10 mM suplementado con inhibidores de proteinasa (Roche Diagnostics, Inc., n.º 11697 498 001), fluoruro sódico 10 mM, vanadato sódico 1 mM, fluoruro de fenil-metanosulfonilo (PMSF) 1 mM y aprotinina 10 ug/ml (Sigma-Aldrich Co. LLC, A1153)) durante 30 minutos a 4 °C para la lisis. El lisado se lavó durante 20 minutos a 13000 rpm a 4 °C y el sobrenadante se usó en la medición de la concentración de proteínas mediante el ensayo de Bradford (Sigma-Aldrich Co. LLC, n.º B6916, el patrón de BSA era de Thermo Fisher Scientific Inc., n.º 23209). A cada muestra (cantidad de proteínas: 120 ug), se añadió una concentración 4 veces mayor de un tampón LDS (Invitrogen Corp., que contiene DTT (concentración final: 166,67 mM)) y finalmente se ajustó su volumen a 40 ul con agua. La muestra se hirvió durante 10 minutos a 70 °C y se añadió a pocillos de gel NuPage Mini Bis-Tris (4 % - 12 %, 1,5 mm de espesor, 10 ranuras/gel, Invitrogen Corp.). Como patrones de proteínas, se añadieron 7,5 ul de sharp ladder Novex® (Invitrogen Corp., P/N 57318). La muestra se sometió a electroforesis durante 70 minutos a 175 V con 1 x tampón de ejecución MOPS (Invitrogen Corp.) que contenía antioxidante NuPage (Invitrogen Corp., NP0005, Lote 1356629 añadido a la cámara interna. Las proteínas separadas por electroforesis en gel se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa (GE Healthcare Life Sciences) que tenía un tamaño de poro de 0,45 um usando tampón de transferencia NuPage (Invitrogen Corp.) que contenía metanol al 10 % y antioxidante NuPage (Invitrogen Corp., NP0005, Lote 1356629, dilución 1:1000). Las proteínas se transfirieron durante 80 minutos a un volumen constante de 30 V.
- 25

- 30 Se cortó la membrana de transferencia, se separó en fracciones de 100 kDa o más y de 30 a 100 kDa, se lavaron dos veces con PBS que contenía Tween-20 al 0,1 % y se bloquearon agitando durante 1 hora a temperatura ambiente usando la solución de bloqueo Odyssey (LI-COR, Inc., n.º 927-40000). La membrana de transferencia bloqueada de esta manera se trató durante la noche a 4 °C con una solución de un anticuerpo primario diluido (mezcla de solución de bloqueo Odyssey y PBS en cantidades iguales).

- 35 Un anticuerpo anti-HER3 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., SC-81455, dilución 1:500) y un anticuerpo anti-HER fosforilado (Cell Signaling Technology, Inc., n.º 4791, 1:1000) se usaron como el anticuerpo primario, y un anticuerpo anti-actina (Neomarkers, n.º MS1295, dilución 1:3333) se usó como un control de electroforesis.

La membrana de transferencia se lavó tres veces (5 minutos para cada una) con PBS que contenía Tween-20 al 0,1 % y se hizo reaccionar con una dilución que contenía un anticuerpo secundario (mezcla de solución de bloqueo Odyssey y PBS en cantidades iguales) durante 1 hora a temperatura ambiente en un cuarto oscuro.

- 40 Cabra anti-ratón IRDye 680RD (LI-COR, Inc., n.º 926-68070, dilución 1:25000) o cabra anti conejo IR Dye 800CW (LI-COR, Inc., n.º 926-32211, dilución 1:10000) se usó como el anticuerpo secundario. La membrana de transferencia se lavó tres veces (6 minutos para cada una) con PBS que contenía Tween-20 al 0,1%, seguido de la detección de la señal mediante el generador de imágenes infrarrojas Odyssey (LI-COR, Inc.).

- 45 Los resultados se muestran en la Figura 4. Las células A549 se cultivaron durante 2 días con U1-59 o conjugados de anticuerpo-fármaco diferentes. Se evaluó HER3 o HER3 fosforilado mediante transferencia Western. Se detectó pan-Actina como un control de electroforesis.

- 50 Como resultado de cultivar A549 durante 2 días con U1-59 10 ug/ml o conjugado anticuerpo-fármaco, la fosforilación de HER3 se redujo en comparación con las células no tratadas. Esta reducción en la fosforilación de HER3 fue equivalente entre U1-59 y el conjugado anticuerpo-fármaco, sugiriendo que una pluralidad de procedimientos de conjugación de fármacos no dañaban la función inhibidora de la señal de HER3 derivada de U1-59.

- 55 Cuando A549 se trató con U1-59 o con cada conjugado anticuerpo-fármaco durante 2 días, también se observó una reducción en la expresión de HER3 en comparación con las células no tratadas. El grado de esta reducción en la expresión fue equivalente entre U1-59 y el conjugado anticuerpo-fármaco. Esto sugiere que una pluralidad de procedimientos de conjugación de fármacos no perjudicaron la internalización mediada por U1-59 (véase el Ejemplo de prueba con respecto a la internalización) y la regulación negativa de HER inducida por U1-59 (véase el Ejemplo de prueba con respecto a la inhibición de la señal).

Ejemplo de prueba 3 Reducción en la expresión de HER3 en la superficie celular por U1-59 y el conjugado

anticuerpo-fármaco**Procedimiento:**

La internalización de HER3 por U1-59 y cada conjugado de anticuerpo-fármaco se evaluó mediante citometría de flujo. Se suspendieron 70.000 células vivas de HCC1569 (de ATCC) en 0,5 ml de RPMI1640 (Invitrogen Corp., n.º 31870-025) (que contiene FBS al 10 % (Invitrogen Corp., n.º 10270-106 o PAN Biotech GmbH, n.º 1505-P131304) y glutamina 2 mM (Invitrogen Corp., n.º 25030-024)) y se inocularon en cada pocillo de una placa de 24 pocillos. Las células se cultivaron durante 4 días y el medio se reemplazó con 0,5 ml de un medio nuevo antes del inicio de la prueba de internalización. Se añadieron 5 ug del anticuerpo o de cada conjugado anticuerpo-fármaco a 0,5 ml en cada pocillo de la placa de 24 pocillos de tal manera que la concentración final fuera de 10 ug/ml. Las células se cultivaron durante 1 hora a 37 °C en presencia del anticuerpo o del conjugado anticuerpo-fármaco. U1-59, el conjugado anticuerpo-fármaco (3), el conjugado anticuerpo-fármaco (10) o el conjugado anticuerpo-fármaco (13) se usaron como el anticuerpo o el conjugado anticuerpo-fármaco. Las células como un control positivo o un control negativo no se trataron en algunos procedimientos.

Para el análisis de citometría de flujo, las células se lavaron una vez con PBS y se disociaron de la placa usando EDTA 5 mM (100 ul/pocillo) disueltas en ACCUTASE® SOLUTION (Millipore Corp., SCR005) o PBS. Las células se suspendieron en 200 ul de un tampón FACS enfriado con hielo (PBS que contenía FBS al 3 % y azida sódica al 0,004 %), después se añadió a cada pocillo de una placa de fondo en U de 96 pocillos y se dejó en hielo. Las células se lavaron una vez con un tampón FACS. A cada muestra, se añadieron 100 ul de U1-59 (10 ug/ml) diluido con un tampón FACS o solo un tampón FACS. Las células se trataron durante 45 minutos con agitación en hielo y después se lavaron con un tampón FACS, y 100 ul de un anticuerpo secundario anti-anticuerpo humano marcado con PE (Dianova GmbH, 709-116-149) se disolvieron en una proporción de 1:100 en un tampón FACS, o solo se añadió un tampón FACS a cada pocillo. Las células se trataron durante 45 minutos en una habitación oscura con agitación sobre hielo. Las células se lavaron con un tampón FACS y se trataron con un tampón FACS o un tampón FACS que contenía 7AAD (Sigma-Aldrich Co. LLC, A9400, 1,1 ug a 1,25 ug/ml) para teñir células muertas. Las señales de fluorescencia de las células vivas se midieron usando un citómetro de flujo Accuri C6. Para la corrección de señales PE y 7-AAD, se usaron U1-59 (10 ug/ml) y células teñidas únicamente con el anticuerpo secundario marcado con PE o 7-AAD.

Para cuantificar señales específicas de HER3, los valores de las células teñidas sólo con el anticuerpo secundario o 7-AAD se restaron de los valores de FL-2 de las células teñidas con el anticuerpo primario y el anticuerpo secundario, y 7-AAD adicional.

Cuando las señales FL-2 de las células no tratadas con U1-59 o el conjugado anticuerpo-fármaco (sin internalización) se definieron como el valor máximo, se calculó la reducción de HER3 (internalización) en la superficie de las células tratadas con U1-59 o el conjugado anticuerpo-fármaco a 37 °C.

Se usó un valor promedio calculado de 2 a 3 pocillos para el control positivo (sin tratamiento a 37 °C) y el control negativo (sin la adición del anticuerpo primario) y se cuantificó la internalización en los pocillos de cada grupo de tratamiento.

Los resultados se muestran en la Figura 5. Este diagrama muestra un valor promedio de reducción en la expresión de HER3 en la superficie de las células HCC1569 tratadas con U1-59 o cada conjugado anticuerpo-fármaco (37 °C, 1 h). La expresión de HER3 de un grupo sin la adición de U1-59 o el conjugado anticuerpo-fármaco se definió como el valor máximo de expresión de HER3 en las células. Los valores de los grupos tratados solo con el anticuerpo secundario o 7-AAD se usaron como fondo. Los grupos tratados con U1-59 o cada conjugado anticuerpo-fármaco durante 1 hora se usaron como grupos de tratamiento. Los valores de FL-2 fueron casi los mismos entre U1-59 y el conjugado anticuerpo-fármaco.

La reducción de la fluorescencia generada causada por el tratamiento de HCC-1569 con U1-59 o cada conjugado anticuerpo-fármaco indica una reducción en la expresión de HER3. En comparación con aproximadamente el 50 % de reducción en la expresión de HER3 por U1-59, la reducción en la expresión de HER3 por cada conjugado anticuerpo-fármaco también exhibió un valor equivalente o superior a este, sugiriendo que los procedimientos de conjugación de fármacos del anticuerpo no dañaron la función de internalización de HER3 del anticuerpo.

Ejemplo de prueba 4 Inhibición de la señal mitogénica o de supervivencia *in vitro* por conjugado anticuerpo-fármaco HER3 en la línea celular de cáncer humano**Procedimiento:**

La actividad inhibitoria de cada conjugado anticuerpo-fármaco HER3 contra señales mitógenas o de supervivencia se midió en presencia de FBS al 10 %. El crecimiento y desarrollo de las células se evaluó midiendo la actividad de adenosin trifosfato (ATP) en grupos no tratados y tratados con conjugado anticuerpo-fármaco. Líneas celulares de cáncer adherentes (línea celular de cáncer de mama humano HCC1569 (CRL-2330) de ATCC, la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-453 (CLB-22) de ATCC y la línea celular de cáncer colorrectal humano HT-29 (CPQ-57) de ProQinase GmbH) se cultivaron en sistemas de cultivo 2D y las líneas celulares de cáncer flotantes(no

adherentes) (línea de células de melanoma humano A375 (CRL-1619) de ATCC y línea de células de cáncer de pulmón humano A549 (CRS-300114) de Cell Lines Service) se cultivaron en sistemas de cultivo 3D.

Tratamiento de la célula adherente

Cada línea de células cancerosas se suspendió en 100 µl de cada medio a baja densidad (500 células/pocillo para HT-29, 800 células/pocillo para MDA-MB-453 y 1000 células/pocillo para HCC-1569) y se inoculó en una Placa de fondo óptico de 96 micropocillos (Thermo Fisher Scientific Inc./Nunc, n.º 165306, de pared blanca y fondo transparente). En cuanto a HCC-1569 y MDA-MB-453, las células se cultivaron en un medio RPMI1640 (Invitrogen Corp., 31870-025) que contenía FBS al 10 % (Invitrogen Corp., 10270-106) y glutamina 2 mM (Invitrogen Corp., 25030-024). En cuanto a HT-29, las células se cultivaron en un medio McCoy 5A (Invitrogen Corp., 26600-023) que contenía FBS al 10 % (Invitrogen Corp., 10270-106) y glutamina 2 mM (Invitrogen Corp., 25030-024). Los pocillos del borde de cada placa se llenaron con 100 µl de un medio.

Las células se cultivaron durante 3 días y el medio se reemplazó con 95 µl de un medio nuevo antes del tratamiento con conjugado anticuerpo-fármaco.

Se usaron el conjugado anticuerpo-fármaco (3), el conjugado anticuerpo-fármaco (10) y el conjugado anticuerpo-fármaco (13). Se estableció un grupo sin tratar como control para medir el crecimiento celular normal.

Al añadir 5 µl de cada conjugado anticuerpo-fármaco concentrado en una concentración de 20 veces a 95 µl de un medio de cultivo (FBS al 10 %) contenido en cada pocillo de la placa de 96 pocillos, se estableció la concentración final. Solo se añadieron 5 µl de un medio a cada pocillo de control. La prueba se realizó por triplicado por muestra.

Para calcular la concentración del conjugado anticuerpo-fármaco a la que se redujo en un 50 % el crecimiento o la supervivencia de las células, las concentraciones del conjugado anticuerpo-fármaco se prepararon mediante diluciones de 4 veces (10 µg/ml a 0,15 ng/ml o 40 µg/ml a 0,15 ng/ml), y las células se trataron con estas concentraciones del conjugado anticuerpo-fármaco y se compararon con el grupo no tratado en términos de actividad de ATP. La evaluación se llevó a cabo mediante un cultivo de 5 días de HT-29 y un cultivo de 7 días de HCC-1569 y MDA-MB-453, así suplementado con el conjugado anticuerpo-fármaco. Se usó el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® para evaluar la actividad del conjugado anticuerpo-fármaco. Este procedimiento implica medir las células vivas que tienen actividad metabólica sobre la base de la actividad de ATP y, finalmente, estimar el número de células vivas y utilizar CellTiter-Glo® Luminescent Cell (Promega KK, G7573) como kit.

Se añadieron 100 µl de reactivo CellTiter-Glo® a cada pocillo de la placa de 96 pocillos y se almacenaron durante 25 minutos a 65 minutos a temperatura ambiente en una habitación oscura antes de la medición con el contador de múltiples etiquetas Wallac Victor2 1420 (programa de luminiscencia, tiempo de medición: 0,5 s). Los pocillos que contenían solo una solución de cultivo sin la inoculación de las células se ensayaron como blancos. Para medir la reducción de la actividad de ATP, se calculó un valor de luminiscencia promedio de 3 pocillos bajo cada condición (Microsoft Excel 2010). Para retirar las señales independientes de células, el valor promedio de luminiscencia de los blancos se restó del valor medio de luminiscencia de las células tratadas con el conjugado anticuerpo-fármaco (Microsoft Excel 2010). La tasa de reducción (%) de la luminiscencia se calculó comparándola con las células del grupo no tratado (Microsoft Excel 2010). Este valor se interpretó como la tasa de inhibición (%) del crecimiento o supervivencia celular.

Tratamiento de células flotantes

Dado que A375 y A549 tienen una tasa de crecimiento más rápida que la de otras líneas celulares, la medición del crecimiento se llevó a cabo en sistemas de cultivo 3D no adherentes.

Cada línea de células cancerosas se suspendió en 75 µl de cada medio a baja densidad (500 células/pocillo para A375 y 1500 células/pocillo para A549) y se inoculó en una placa de cultivo 3D no adherente de fondo redondo de 96 pocillos (Prime Surface 96U; Sumitomo Bakelite Co, Ltd.; n.º de pedido. MS-9096U). En cuanto a A375, las células se cultivaron en un medio DMEM (Invitrogen Corp., 41965-039) que contenía FBS al 10 % (Invitrogen Corp., 10270-106) y glutamina 2 mM (Invitrogen Corp., 25030-024). En cuanto a A549, las células se cultivaron en un medio DMEM/F12 (Invitrogen Corp., 21331-020) que contenía FBS al 10 % (Invitrogen Corp., 10270-106) y glutamina 2 mM (Invitrogen Corp., 25030-024). Los pocillos del borde de cada placa se llenaron con 150 µl de un medio. Las células se cultivaron durante 3 días y la dosis final se ajustó a 142,5 µl o 150 µl añadiendo 67,5 o 75 µl de un medio nuevo antes de la adición del conjugado anticuerpo-fármaco. Se usaron el conjugado anticuerpo-fármaco (3), el conjugado anticuerpo-fármaco (10) y el conjugado anticuerpo-fármaco (13). Se estableció un grupo sin tratar como control para medir el crecimiento celular normal.

Al añadir 7,5 u 8 µl de cada conjugado anticuerpo-fármaco concentrado en una concentración de 20 veces a 142,5 o 150 µl de un medio de cultivo (FBS al 10 %) contenido en cada pocillo de la placa de 96 pocillos, se estableció la concentración final. La dosis final se ajustó a 150 µl o 158 µl. Solo se añadieron 7,5 u 8 µl de un medio a cada pocillo de control. La prueba se realizó por triplicado por muestra.

Para calcular la concentración del conjugado anticuerpo-fármaco a la que se redujo en un 50 % el crecimiento o la

supervivencia de las células, las concentraciones del conjugado anticuerpo-fármaco se prepararon mediante diluciones de 4 veces (10 ug/ml a 0,15 ng/ml o 40 ug/ml a 0,15 ng/ml), y las células se trataron con estas concentraciones del conjugado anticuerpo-fármaco y se compararon con el grupo no tratado en términos de actividad de ATP. La evaluación se llevó a cabo mediante un cultivo de 7 días de las células así suplementadas con el conjugado anticuerpo-fármaco. Se usó el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® para evaluar la actividad del conjugado anticuerpo-fármaco. Este procedimiento implica medir las células vivas que tienen actividad metabólica sobre la base de la actividad de ATP y, finalmente, estimar el número de células vivas y utilizar CellTiter-Glo® Luminescent Cell (Promega KK, G7573) como kit.

Antes de la medición, se retiraron 50 ul del medio de cada pocillo y se añadieron 100 ul de reactivo CellTiter-Glo® a cada pocillo de la placa de 96 pocillos y se almacenaron durante 30 minutos a 55 minutos a temperatura ambiente en una habitación oscura antes de la medición con el contador de múltiples etiquetas Wallac Victor2 1420 (programa de luminiscencia, tiempo de medición: 0,5 s). Antes de la medición, se recogieron 180 ul de cada pocillo y se transfirieron a una placa blanca de fondo óptico de 96 micropocillos medibles. Los pocillos que contenían solo una solución de cultivo sin la inoculación de las células se ensayaron como blancos. El procedimiento para calcular la concentración del conjugado anticuerpo-fármaco a la que se inhibió el crecimiento o la supervivencia de las células en un 50 % se describió en el procedimiento de evaluación en cuanto a las células adherentes.

Los resultados sobre las líneas de cáncer de mama humano HCC1569 y MDA-MB453 se muestran en las Figuras 6 y 7, respectivamente. Los resultados sobre la línea A375 de melanoma humano se muestran en la Figura 8. Los resultados sobre la línea HT29 de cáncer colorrectal humano se muestran en la Figura 9. Los resultados sobre la línea A549 de cáncer de pulmón humano se muestran en la Figura 10. Una de cada figura muestra el crecimiento celular o la supervivencia derivada del conjugado anticuerpo-fármaco en presencia de FBS al 10 %. La ordenada representa un valor de luminiscencia que indica la actividad de ATP de cada muestra. La abscisa representa la concentración de cada conjugado anticuerpo-fármaco. Los datos se indican mediante media +/- desviación estándar de triplicados. B de cada figura muestra la tasa de reducción de la luminiscencia provocada por el tratamiento con conjugado anticuerpo-fármaco cuando la luminiscencia de un grupo no tratado se definió como el 100 %.

Se añadieron tres tipos de conjugados anticuerpo-fármaco a diversas líneas celulares de cáncer humano en presencia de FBS al 10 % y se evaluaron para el crecimiento *in vitro* en sistemas 2D o 3D. La tasa de inhibición del crecimiento o desarrollo celular en el grupo no tratado o por cada conjugado anticuerpo-fármaco se calculó a partir del ensayo CellTiter-Glo® de la actividad de ATP. En la evaluación de la actividad de ATP, estos conjugados anticuerpo-fármaco inhibieron fuertemente el crecimiento celular o la supervivencia de dos tipos de líneas celulares de cáncer de mama (HCC-1569 y MDA-MB-453) y un tipo de línea de melanoma humano (A375).

La adición de cada conjugado de anticuerpo-fármaco y cultivo (en presencia de FBS al 10 %) durante 7 días redujo la actividad de ATP del 55 al 75 % en HCC1569, en el 60 al 83 % en MDA-MB-453 y en el 60 al 70 % en A375. La actividad inhibidora del conjugado anticuerpo-fármaco contra el crecimiento o supervivencia celular no fue fuerte en la línea de cáncer colorrectal humano HT-29 y la línea de cáncer de pulmón humano A549 en comparación con las líneas de cáncer de mama humano y melanoma humano. En HCC-1569 y MDA-MB-453, el conjugado anticuerpo-fármaco (10) mostró una fuerte actividad inhibitoria, que no difería mucho de la actividad inhibitoria del conjugado anticuerpo-fármaco (3) *in vitro*. Por el contrario, en ambas líneas de cáncer de mama humano, el conjugado anticuerpo-fármaco (13) mostró una baja actividad y requirió una concentración de 15 nM para lograr una inhibición del 50 % del crecimiento celular o la supervivencia, aunque el conjugado anticuerpo-fármaco (3) o el conjugado anticuerpo-fármaco (10) lograron esta inhibición a 1 nM o menos. En la línea de melanoma humano en comparación con las líneas de cáncer de mama humano, la actividad del conjugado anticuerpo-fármaco (13) fue equivalente a la del conjugado anticuerpo-fármaco (3) o al conjugado anticuerpo-fármaco (10).

Todos los conjugados anticuerpo-fármaco soportaron una tasa máxima de inhibición del orden del 61 al 68 %. Los conjugados anticuerpo-fármaco lograron una inhibición del 50 % de la actividad de ATP a una concentración de 1 a 4 nM.

Además de la prueba anteriormente mencionada, también se confirmó la actividad inhibidora del conjugado anticuerpo-fármaco (13) contra el crecimiento celular o la supervivencia de una línea celular de cáncer de ovario humano OVCAR-8 *in vitro* (datos no mostrados).

Ejemplo de prueba 5 Comparación de la tasa de inhibición de crecimiento celular o supervivencia *in vitro* de la línea celular de cáncer humano dependiendo del número de moléculas de fármaco (alto o medio) cargadas en el conjugado anticuerpo-fármaco

Procedimiento:

Los conjugados anticuerpo-fármaco que difieren en el número de moléculas de fármaco cargadas se evaluaron para la actividad inhibitoria *in vitro* contra el crecimiento o la supervivencia celular. La carga alta de fármaco representa el estado en el que se conjugan de 5 a 7 moléculas de fármaco con un anticuerpo, y la carga de fármaco media representa el estado en el que aproximadamente 3 moléculas de fármaco se conjugan con un anticuerpo. El número medio de moléculas de fármaco conjugadas con un anticuerpo se midió mediante el procedimiento UV (descrito en

otras partes de la presente invención).

El número promedio de moléculas de fármaco conjugadas con un anticuerpo:

Alta carga de fármaco<HDL>

- 5 Conjugado de anticuerpo-fármaco (3): 4,9
 Conjugado de anticuerpo-fármaco (10): 6,2
 Conjugado de anticuerpo-fármaco (13): 6,2

Media carga de fármaco<MDL>

- 10 Conjugado de anticuerpo-fármaco (4): 2,9
 Conjugado de anticuerpo-fármaco (11): 3,0
 Conjugado de anticuerpo-fármaco (14): 2,5

15 La actividad inhibitoria de cada conjugado anticuerpo-fármaco HER3 contra señales mitógenas o de supervivencia se midió en presencia de FBS al 10 %. El crecimiento y desarrollo de las células se evaluó midiendo la actividad de adenosin trifosfato (ATP) en grupos no tratados y tratados con conjugado anticuerpo-fármaco. La línea celular cancerosa se suspendió en 100 ul de cada medio a baja densidad (750 células/pocillo para una línea celular de

20 cáncer de mama humano MDA-MB-453 (CLB-22)) de ATCC) y se inoculó en una placa blanca de fondo óptico de 96 micropocillos (Thermo Fisher Scientific Inc./Nunc, n.º 165306). Las células se cultivaron en un medio RPMI1640 (Invitrogen Corp., 31870-025) que contenía FBS al 10 % (Invitrogen Corp., 10270-106) y glutamina 2 mM (Invitrogen Corp., 25030-024). Los pocillos del borde de cada placa se llenaron con 100 ul de un medio.

25 Las células se cultivaron durante 3 días y el medio se reemplazó con 95 ul de un medio nuevo antes de la adición de conjugado anticuerpo-fármaco. Se usaron el conjugado anticuerpo-fármaco (3), el conjugado anticuerpo-fármaco (10), el conjugado anticuerpo-fármaco (13), el conjugado anticuerpo-fármaco (4), el conjugado anticuerpo-fármaco (11) y el conjugado anticuerpo-fármaco (14). Se estableció un grupo sin tratar como control para medir el crecimiento celular normal.

30 Al añadir 5 ul de cada conjugado anticuerpo-fármaco concentrado en una concentración de 20 veces a 95 ul de un medio de cultivo (FBS al 10 %) contenido en cada pocillo de la placa de 96 pocillos, se estableció la concentración final. Solo se añadieron 5 ul de un medio a cada pocillo de control. La prueba se realizó por triplicado por muestra. Para calcular la concentración del conjugado anticuerpo-fármaco a la que se redujo en un 50 % el crecimiento o la supervivencia de las células, las concentraciones del conjugado anticuerpo-fármaco se prepararon mediante diluciones de 4 veces (10 ug/ml a 0,15 ng/ml), y las células se trataron con estas concentraciones del conjugado

35 anticuerpo-fármaco y se compararon con el grupo no tratado en términos de actividad de ATP. La evaluación se llevó a cabo mediante un cultivo de 7 días de las células así suplementadas con el conjugado anticuerpo-fármaco. Se usó el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® para evaluar la actividad del conjugado anticuerpo-fármaco. Este procedimiento implica medir las células vivas que tienen actividad metabólica sobre la base de la actividad de ATP y, finalmente, estimar el número de células vivas y utilizar CellTiter-Glo® Luminescent Cell

40 (Promega KK, G7573) como kit. Se añadieron 100 ul de reactivo CellTiter-Glo® a cada pocillo de la placa de 96 pocillos y se almacenaron durante 25 minutos a 55 minutos a temperatura ambiente en una habitación oscura antes de la medición con el contador de múltiples etiquetas Wallac Victor2 1420 (programa de luminiscencia, tiempo de medición: 0,5 s). Los pocillos que contenían solo una solución de cultivo sin la inoculación de las células se ensayaron como blancos. Para medir la reducción de la actividad de ATP, se calculó un valor de luminiscencia promedio de 3 pocillos bajo cada condición (Microsoft Excel 2010). Para retirar las señales independientes de células, el valor promedio de luminiscencia de los blancos se restó del valor medio de luminiscencia de las células tratadas con el conjugado anticuerpo-fármaco (Microsoft Excel 2010). La tasa de reducción (%) de la luminiscencia se calculó comparándola con las células del grupo no tratado (Microsoft Excel 2010). Este valor se interpretó como la tasa de inhibición (%) del crecimiento o supervivencia celular.

45 Los resultados se muestran en las Figuras 11 a 13. La Figura 11 muestra los resultados de comparar el conjugado anticuerpo-fármaco (3) con el conjugado anticuerpo-fármaco (4). La Figura 12 muestra los resultados de comparar el conjugado anticuerpo-fármaco (10) con el conjugado anticuerpo-fármaco (11). La Figura 13 muestra los resultados de comparar el conjugado anticuerpo-fármaco (13) con el conjugado anticuerpo-fármaco (14). En cada figura, el diagrama de la izquierda muestra la tasa de inhibición del crecimiento o la supervivencia celular derivada del

50 conjugado anticuerpo-fármaco en presencia de FBS al 10 % en una de tres pruebas por triplicado. La ordenada representa luminiscencia que indica la actividad de ATP de cada muestra. La abscisa representa la concentración de cada conjugado anticuerpo-fármaco. El diagrama de la derecha muestra la comparación de la tasa de reducción de la luminiscencia provocada por el tratamiento con conjugado anticuerpo-fármaco entre una carga alta de fármaco (HDL) y una carga media de fármaco (MDL) cuando la luminiscencia de un grupo no tratado se definió como el

55 100 %.

Los conjugados anticuerpo-fármaco de alta carga y media carga de fármaco inhibieron el crecimiento celular o la supervivencia mediante el tratamiento y el cultivo de 7 días de MDA-MB-453. Como ya se muestra en los resultados sobre la alta carga de fármacos, el conjugado anticuerpo-fármaco de carga intermedia de fármaco (11) exhibió una

alta actividad al mismo nivel que el del conjugado anticuerpo-fármaco (4). En la comparación entre el número de moléculas de fármaco cargadas, los conjugados de anticuerpo-fármaco que tienen un alto número de moléculas de fármaco cargadas mostraron una mayor reducción de ATP que la de las de media carga del fármaco. El conjugado anticuerpo-fármaco (3), el conjugado anticuerpo-fármaco (10) y el conjugado anticuerpo-fármaco (13) que tienen un alto número de moléculas de fármaco cargadas exhibieron tasas de inhibición del 68 %, el 76 % y el 56 %, respectivamente, a una concentración de 10 ug/ml, mientras que el conjugado anticuerpo-fármaco (4), el conjugado anticuerpo-fármaco (11) y el conjugado anticuerpo-fármaco (14) que tienen un número medio de moléculas de fármaco cargadas meramente exhibieron tasas de inhibición del 44 %, el 47 % y el 27 %, respectivamente, a esta concentración. Los conjugados de anticuerpo-fármaco que tienen un alto número de moléculas de fármaco cargadas fueron superiores en una concentración de inhibición del 50 % del crecimiento o supervivencia de células cancerosas que los conjugados de anticuerpo-fármaco que tienen un número medio de moléculas de fármaco cargadas. El conjugado anticuerpo-fármaco (3) o el conjugado anticuerpo-fármaco (10) que tienen un alto número de moléculas de fármaco cargadas requirieron 15 ng/ml (1 nM) del conjugado anticuerpo-fármaco para reducir el valor de actividad de ATP en un 50 %. El conjugado anticuerpo-fármaco (13) redujo la actividad de ATP en un 50 % al menos a la concentración más alta probada. Por el contrario, no se observó reducción en la actividad de ATP correspondiente a esto a 1000 ng/ml (67 nM) o menos dentro del intervalo de concentraciones de los conjugados de anticuerpo-fármaco evaluados que tienen un número medio de moléculas de fármaco cargadas. La comparación *in vitro* entre el alto número de moléculas de fármaco cargadas y el número medio de moléculas de fármaco cargadas sugirió que un conjugado de anticuerpo-fármaco que tiene un alto número de moléculas de fármaco cargadas también es superior en actividad inhibitoria *in vivo* contra el crecimiento de células cancerosas.

Ejemplo de prueba 6 Los conjugados anticuerpo-fármaco (3), (10) y (13) exhibieron efecto antitumoral en una prueba antitumoral *in vivo* usando cáncer de mama humano

Se usaron ratones desnudos BALB/C hembra de cinco semanas de edad que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (1 VC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días. Se suspendieron 5×10^6 células de una línea celular de cáncer de mama humano HCC1569 (CRL-2330) de ATCC en una solución preparada a partir de 50 ul de PBS y Matrigel (PBS: PAA n.º H21-002, Matrigel: BD n.º 354230) mezclado en una proporción de 1:1, y se trasplantaron por vía subcutánea al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo BALB/C usando una aguja 29 G.

Los pesos corporales se midieron usando una báscula (Mettler Toledo PB602-L). El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron dos veces por semana usando un calibrador digital electrónico (calibrador manual, OMC Fontana) y se calculó el volumen del tumor (mm^3). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión (lo mismo es válido para los Ejemplos de prueba descritos a continuación).

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{eje menor (mm)}]^2$$

El Día 19, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 150 mm^3 , 70 animales se dividieron aleatoriamente en 7 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, el conjugado anticuerpo-fármaco (3), (10), o (13) o PBS para un grupo control se administraron en la vena de la cola de cada animal en las siguientes dosis.

Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa una vez a la semana a la misma dosis que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (3) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (10) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (13) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

Todos los datos se indicaron mediante media $\pm$ SEM. Los tamaños de los tumores y los pesos corporales se evaluaron mediante la media $\pm$ SEM. Todos los datos se analizaron con Microsoft Excel 2009 (lo mismo es válido para los Ejemplos de prueba descritos a continuación).

Los resultados se muestran en la Figura 14. El grupo de administración de PBS se sacrificó el Día 53 después del trasplante, porque los tamaños de los tumores excedieron el nivel máximo aceptable. La inhibición del crecimiento tumoral de la línea celular de cáncer de mama humano se observó en todos los grupos de administración de conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con el grupo control. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados.

Ejemplo de prueba 7 Los conjugados anticuerpo-fármaco (3), (10) y (13) exhibieron un efecto antitumoral en

una prueba antitumoral usando melanoma humano

Se usaron ratones desnudos NMRI hembra de cinco a 6 semanas de edad que tenían un peso corporal de 22 a 26 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

Se suspendieron 5×10^6 células de una línea celular de melanoma humano HT-144 (HTB-63) de ATCC en una solución preparada a partir de 50 µl de PBS y Matrigel (PBS: PAA n.º H21-002, Matrigel: BD n.º 354230) mezclado en una proporción de 1:1, y se trasplantaron por vía subcutánea al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo NMRI usando una aguja 29 G.

La medición de los pesos corporales y los tamaños de los tumores y la medición y el cálculo de los volúmenes de los tumores se llevaron a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 6.

El Día 22, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 150 mm^3 , 80 animales se dividieron aleatoriamente en 8 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, U1-59 o el conjugado anticuerpo-fármaco (3), (10), o (13) o PBS para un grupo control se administraron en la vena de la cola de cada animal en las siguientes dosis.

Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa una vez a la semana a la misma dosis que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: U1-59 se inyectó por vía subcutánea dos veces a la semana a 25 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (3) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (10) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (13) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

Los resultados se muestran en la Figura 15. Los grupos de administración de PBS y U1-59 se sacrificaron los Días 48 y 52, respectivamente, después del trasplante, porque los tamaños de los tumores excedieron el nivel máximo aceptable. La inhibición del crecimiento tumoral de la línea celular de melanoma humano se observó en todos los grupos de administración de conjugado de anticuerpo-fármaco en comparación con el grupo de control y el grupo de administración de U1-59.

Ejemplo de prueba 8 Los conjugados anticuerpo-fármaco (3), (10) y (13) exhibieron efecto antitumoral en una prueba antitumoral usando una línea de cáncer de mama humano

Se usaron ratones desnudos SCID hembra de dieciséis semanas de edad que tenían un peso corporal de 17 a 25,5 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante.

Para tumores sólidos derivados de una línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-453 (CLB-22) de ATCC, MDA-MB-453 en el primer pasaje (Lote 1089) se trasplantó a 3 ratones (dos áreas por ratón: áreas del lado derecho e izquierdo del cuerpo). Después de 13 a 17 semanas, las secciones de tumor se recuperaron y se criopreservaron. Para el segundo pasaje, la sección del tumor (2 x 2 x 2 mm) del primer pase se trasplantó posteriormente por vía subcutánea (10 ratones, dos áreas por ratón: áreas del lado derecho e izquierdo del cuerpo) y se dejó crecer para la formación de tumores durante 7 semanas. El tumor así formado se preparó en una sección de tumor (2 x 2 x 2 mm, segundo pasaje) y se trasplantó al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo SCID.

Los pesos corporales se midieron usando una báscula. El eje mayor (longitud) y el diámetro del tumor se midieron usando un calibrador digital electrónico (calibradores de mano Pro-Max 150 mm, Fred V. Fowler Co., Inc.) y se calculó el volumen tumoral (mm^3). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = \pi/6 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{Diámetro (mm)}]^2$$

El Día 40, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 143 mm^3 , 72 animales se dividieron aleatoriamente en 8 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, U1-59 o el conjugado anticuerpo-fármaco (3), (10), o (13) o PBS para un grupo control se administraron en la vena de la cola de cada animal en las siguientes dosis.

Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa una vez a la semana a la misma dosis que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: U1-59 se inyectó por vía subcutánea dos veces a la semana a 25 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (3) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

5 Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (10) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (13) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

10 Los resultados se muestran en la Figura 16. La inhibición del crecimiento tumoral de la línea celular de cáncer de mama humano se observó en todos los grupos de administración de conjugado de anticuerpo-fármaco en comparación con el grupo de control y el grupo de administración de U1-59. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados. Además, en otra prueba antitumoral usando la línea celular de cáncer de mama humano HCC1954 o JIMT1-PR10 (resistente a trastuzumab, pertuzumab y T-DM1), la inhibición del crecimiento tumoral también se observó en el grupo de administración de conjugado anticuerpo-fármaco (16a) en comparación con el grupo control.

15 **Ejemplo de prueba 9 Los conjugados anticuerpo-fármaco (3), (10) y (13) exhibieron efecto antitumoral en una prueba antitumoral usando una línea de cáncer colorrectal humano**

20 Se usaron ratones desnudos NMRI hembra de cinco a 6 semanas de edad que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

25 Se suspendieron 4×10^6 células de una línea celular de cáncer colorrectal humano HT-29 (CPQ-57) de ProQinase GmbH en una solución preparada a partir de PBS y Matrigel (PBS: PAA n.º H21-002, Matrigel: BD n.º 354230) mezclado en una proporción de 1:1, y se trasplantaron por vía subcutánea al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo NMRI usando una aguja 29 G.

La medición de los pesos corporales y los tamaños de los tumores y la medición y el cálculo de los volúmenes de los tumores se llevaron a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 6.

30 El Día 8, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 150 mm^3 , 70 animales se dividieron aleatoriamente en 7 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, el conjugado anticuerpo-fármaco (3), (10), o (13) o PBS para un grupo control se administraron en la vena de la cola de cada animal en las siguientes dosis.

Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa una vez a la semana a la misma dosis que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (3) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

35 Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (10) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (13) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

40 Los resultados se muestran en la Figura 17. El grupo de administración de PBS (6 de los 10 ratones), los grupos que recibieron el conjugado anticuerpo-fármaco (3) a 3 mg/kg (3 de los 10 ratones) y a 10 mg/kg (4 de los 10 ratones), los grupos que recibieron el conjugado anticuerpo-fármaco (10) a 3 mg/kg (2 de los 10 ratones) y 10 mg/kg (2 de los 10 ratones) y el grupo que recibió el conjugado anticuerpo-fármaco (13) a 3 mg/kg (2 de los 10 ratones) se sacrificaron el día 50 después del trasplante, porque los tamaños de los tumores excedieron el nivel máximo aceptable debido a que el tamaño del tumor excedió el nivel máximo aceptable o se formó una úlcera. La inhibición del crecimiento tumoral de la línea celular de cáncer colorrectal humano se observó en todos los grupos de administración de conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con el grupo control. El conjugado anticuerpo-fármaco (13) mostró una actividad antitumoral más fuerte que la del conjugado anticuerpo-fármaco (3) o el conjugado anticuerpo-fármaco (10). No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados.

50 **Ejemplo de prueba 10 Los conjugados anticuerpo-fármaco (3), (10) y (13) exhibieron efecto antitumoral en una prueba antitumoral usando una línea de cáncer de pulmón humano**

Se usaron ratones desnudos CD1 hembra de cinco a 6 semanas de edad que tenían un peso corporal de 24 a 28 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la

aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

Se suspendieron 5×10^6 células de una línea celular de cáncer de pulmón humano A549 (CRS-300114) de Cell Lines Service en una solución preparada a partir de 200 µl de PBS y Matrigel (PBS: PAA n.º H21-002, Matrigel: BD n.º 354230) mezclado en una proporción de 1:1, y se trasplantaron por vía subcutánea al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo CD1 usando una aguja 29 G.

La medición de los pesos corporales y los tamaños de los tumores y la medición y el cálculo de los volúmenes de los tumores se llevaron a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 6.

El Día 38, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 200 mm^3 , 70 animales se dividieron aleatoriamente en 7 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, el conjugado anticuerpo-fármaco (3), (10), o (13) o PBS para un grupo control se administraron en la vena de la cola de cada animal en las siguientes dosis.

Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa una vez a la semana a la misma dosis que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (3) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (10) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (13) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 3 o 10 mg/kg.

Los resultados se muestran en la Figura 18. La inhibición del crecimiento tumoral de la línea celular de cáncer de pulmón humano se observó en todos los grupos de administración de conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con el grupo control. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados.

Ejemplo de prueba 11 El conjugado anticuerpo-fármaco (13) exhibió un efecto antitumoral en una prueba antitumoral *in vivo* usando la línea de cáncer de mama triple negativo humano

El cáncer de mama triple negativo se refiere a un cáncer de mama que no expresa receptores hormonales (receptor de estrógeno y receptor de progesterona) ni expresa HER2. Dado que estos receptores no se expresan, el tratamiento hormonal (tamoxifeno, etc.) o tratamiento anti-HER2 (trastuzumab, trastuzumab emtansina o pertuzumab) no puede aplicarse al cáncer. Por lo tanto, este cáncer de mama conduce a tasas de supervivencia bajas y muchos agentes terapéuticos aún se encuentran en fase de ensayo clínico. Como la expresión de HER3 se confirmó en una línea de cáncer de mama humano triple negativo MDA-MB-468 (datos no mostrados), se evaluó la actividad antitumoral del conjugado anticuerpo-fármaco.

Se usaron ratones desnudos hembra CAnN.Cg-Foxn1 [nu]/CrIcrIj [Foxn1nu/Foxn1nu] de cinco a 6 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

Se suspendieron 5×10^6 células de una línea celular de cáncer de mama triple negativo humano MDA-MB-468 (CRL-2322) de ATCC en una solución preparada a partir de 200 µl de PBS y Matrigel (PBS: PAA n.º 10010-023, Matrigel: BD n.º 354234) mezclado en una proporción de 1:1, y se trasplantaron por vía subcutánea al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo usando una aguja 29 G. Los pesos corporales se midieron usando una báscula (Mettler Toledo PB602-L).

El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron usando un calibrador digital electrónico (CD-15CX, Mitsutoyo Corp) y se calculó el volumen tumoral (mm^3). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{eje menor (mm)}]^2$$

El Día 20, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 170 mm^3 , 18 animales se dividieron aleatoriamente en 3 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, U1-59 o el conjugado anticuerpo-fármaco (13) o PBS para un grupo control se administraron en la vena de la cola de cada animal en las siguientes dosis.

Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa una vez a la semana a la misma dosis que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: U1-59 se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 10 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (13) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 10 mg/kg.

Los resultados se muestran en la Figura 19. La inhibición del crecimiento tumoral de la línea de cáncer de mama triple negativo humano se observó en todos los grupos de administración de conjugado de anticuerpo-fármaco en comparación con el grupo control y el grupo de administración de U1-59. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados.

Ejemplo de prueba 12 El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) exhibió un efecto antitumoral en una prueba antitumoral *in vivo* usando la línea de cáncer de mama luminal humano

El cáncer de mama luminal humano se refiere a un cáncer de mama que expresa receptores hormonales (receptor de estrógeno), pero no expresa HER2. Dado que estos receptores no se expresan, el tratamiento anti-HER2 (trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab) no puede aplicarse al cáncer. Por lo tanto, este cáncer de mama conduce a tasas de supervivencia bajas y muchos agentes terapéuticos aún se encuentran en fase de ensayo clínico. Como la expresión de HER3 se confirmó en una línea de cáncer de mama luminal humano MCF-7 (datos no mostrados), se evaluó la actividad antitumoral del conjugado anticuerpo-fármaco.

Se usaron ratones desnudos atímicos Nude-Foxn1^{nu} (ProQinase GmbH) hembra de cinco a 6 semanas de edad que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

Se suspendieron 5x10⁶ células de una línea celular de cáncer de mama luminal humano MCF-7 (CRQ- n.º 327) se suspendieron en una solución preparada a partir de 200 µl de PBS y Matrigel (PBS: PAA n.º 10010-023, Matrigel: BD n.º 354234) mezclado en una proporción de 1:1, y se trasplantaron por vía subcutánea al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo usando una aguja 29 G. Los pesos corporales se midieron usando una báscula (Mettler Toledo PB602-L).

El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron usando un calibrador digital electrónico (CD-15CX, Mitsutoyo Corp) y se calculó el volumen tumoral (mm³). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{eje menor (mm)}]^2$$

El Día 11, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 250 mm³, 20 animales se dividieron aleatoriamente en 2 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, se administraron el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) o PBS para un grupo control en las siguientes dosis.

Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa a la misma dosis única que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se inyectó por vía intravenosa a una dosis única de 10 mg/kg.

Los resultados se muestran en la Figura 20. La inhibición del crecimiento tumoral de la línea de cáncer de mama luminal humano se observó en los grupos de administración de conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con el grupo control. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados.

Ejemplo de prueba 13 El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) exhibió un efecto antitumoral en una prueba antitumoral *in vivo* usando la línea de melanoma humano

Se usaron ratones desnudos hembra CAnN.Cg-Foxn1 [nu]/CrIcrlj [Foxn1nu/Foxn1nu] de cinco a 6 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

3x10⁶ células de una línea celular de melanoma humano WM-266-4 (CRL-1676) de ATCC se mezclaron y se suspendieron en Matrigel (BD n.º 354234) y se trasplantaron subcutáneamente al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo usando una aguja 29 G. Los pesos corporales se midieron usando una báscula (Mettler Toledo PB602-L).

El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron usando un calibrador digital electrónico (CD-15CX, Mitsutoyo Corp) y se calculó el volumen tumoral (mm³). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{eje menor (mm)}]^2$$

El Día 19, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 220 mm³, 8 animales se dividieron aleatoriamente

en 2 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, se administraron el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) o PBS para un grupo control en las siguientes dosis.

Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa a la misma dosis única que el conjugado anticuerpo-fármaco.

- 5 Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se inyectó por vía intravenosa a una dosis única de 10 mg/kg.

Los resultados se muestran en la Figura 21. La inhibición del crecimiento tumoral de la línea de melanoma humano se observó en los grupos de administración de conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con el grupo control. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados. En otro modelo de melanoma humano C32, la inhibición del crecimiento tumoral también se observó en el grupo de administración de conjugado anticuerpo-fármaco (16a) en comparación con el grupo control.

Ejemplo de prueba 14 El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) exhibió un efecto antitumoral en una prueba antitumoral *in vivo* usando la línea de cáncer de ovario humano

- 15 Se usaron ratones desnudos hembra CAnN.Cg-Foxn1 [nu]/CrIcrlj [Foxn1nu/Foxn1nu] de cinco a 6 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

- 20 5×10^6 células de una línea celular de cáncer de ovario humano OVCAR-8 (HTB-161) de ATCC se mezclaron y se suspendieron en Matrigel (BD n.º 354234) y se trasplantaron subcutáneamente al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo usando una aguja 29 G. Los pesos corporales se midieron usando una báscula (Mettler Toledo PB602-L).

El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron usando un calibrador digital electrónico (CD-15CX, Mitsutoyo Corp) y se calculó el volumen tumoral (mm^3). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión.

- 25 **Volumen tumoral (mm^3) = $1/2 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{eje menor (mm)}]^2$**

El Día 21, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 140 mm^3 , 8 animales se dividieron aleatoriamente en 2 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, se administraron el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) o PBS para un grupo control en las siguientes dosis.

- 30 Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa a la misma dosis única que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se inyectó por vía intravenosa a una dosis única de 10 mg/kg.

- 35 Los resultados se muestran en la Figura 22. La inhibición del crecimiento tumoral de la línea de cáncer de ovario humano se observó en los grupos de administración de conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con el grupo control. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados.

Ejemplo de prueba 15 El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) exhibió un efecto antitumoral en una prueba antitumoral *in vivo* usando la línea de cáncer de vejiga humano

- 40 Se usaron ratones desnudos hembra CAnN.Cg-Foxn1 [nu]/CrIcrlj [Foxn1nu/Foxn1nu] de cinco a 6 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

- 45 8×10^6 células de una línea celular de cáncer de vejiga humano SW-780 (CRL-2169) de ATCC se mezclaron y se suspendieron en Matrigel (BD n.º 354234) y se trasplantaron subcutáneamente al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo usando una aguja 29 G. Los pesos corporales se midieron usando una báscula (Mettler Toledo PB602-L).

El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron usando un calibrador digital electrónico (CD-15CX, Mitsutoyo Corp) y se calculó el volumen tumoral (mm^3). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{eje menor (mm)}]^2$$

- 50 El Día 7, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 190 mm^3 , 10 animales se dividieron aleatoriamente en 2 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, se administraron el conjugado anticuerpo-fármaco

(16a) o PBS para un grupo control en las siguientes dosis.

Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa a la misma dosis única que el conjugado anticuerpo-fármaco.

5 Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se inyectó por vía intravenosa a una dosis única de 10 mg/kg.

Los resultados se muestran en la Figura 23. La inhibición del crecimiento tumoral de la línea de cáncer de vejiga humano se observó en los grupos de administración de conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con el grupo control. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados.

10 **Ejemplo de prueba 16 El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) exhibió un efecto antitumoral dependiente de HER3 en una prueba antitumoral *in vivo* usando la línea de cáncer de mama humano**

La línea de cáncer de mama humano MDA-MB-453 expresa HER3 y responde al conjugado anticuerpo-fármaco (13) como se describe en el Ejemplo de prueba 8. Sin embargo, como aún no se había demostrado que este efecto farmacéutico estuviera mediado por HER3, HER3 se ocultó administrando U1-59 de antemano, y se evaluó si reducir o no el efecto farmacéutico.

15 Se usaron ratones desnudos hembra CAnN.Cg-Foxn1 [nu]/CrIcrIj [Foxn1nu/Foxn1nu] de cinco a 6 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

20 1×10^7 células de una línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-453 (CLB-22) de ATCC se mezclaron y se suspendieron en Matrigel (BD n.º 354234) y se trasplantaron subcutáneamente al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo usando una aguja 29 G. Los pesos corporales se midieron usando una báscula (Mettler Toledo PB602-L).

25 El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron usando un calibrador digital electrónico (CD-15CX, Mitsutoyo Corp) y se calculó el volumen tumoral (mm^3). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{eje menor (mm)}]^2$$

El Día 11, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 130 mm^3 , 16 animales se dividieron aleatoriamente en 4 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, se administraron el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) y/o U1-59 o PBS para un grupo control en las siguientes dosis.

30 Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa a la misma dosis única que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: Se inyectó U1-59 por vía intravenosa a una dosis única de 30 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se inyectó por vía intravenosa a una dosis única de 3 mg/kg.

35 Grupo de administración: 30 minutos después de la administración (inyección intravenosa a una dosis única) de U1-59, el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se inyectó por vía intravenosa a una dosis única de 3 mg/kg.

40 Los resultados se muestran en la Figura 24. La inhibición del crecimiento tumoral de la línea de cáncer de mama humano se observó en los grupos de administración de conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con el grupo control, mientras que este efecto inhibidor del tumor se atenuó administrando U1-59 de antemano. Estos resultados demostraron que el efecto inhibidor del tumor del conjugado anticuerpo-fármaco es un efecto farmacéutico mediado por HER3. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados.

Ejemplo de prueba 17 El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) mostró un efecto antitumoral en el uso combinado con trastuzumab en una prueba antitumoral *in vivo* usando la línea de cáncer de mama humano

45 El trastuzumab ha sido aprobado como agente terapéutico para el cáncer de mama humano HER2 positivo. Sin embargo, se conoce la resistencia a trastuzumab y se ha informado que una mutación en PIK3CA<H1047R o H420R> participa en uno de los mecanismos subyacentes a esta resistencia. En esta prueba, se evaluó si el uso combinado de trastuzumab y el conjugado anticuerpo-fármaco fue eficaz para una línea de cáncer de mama resistente a trastuzumab.

50 Se usaron ratones desnudos hembra CAnN.Cg-Foxn1 [nu]/CrIcrIj [Foxn1nu/Foxn1nu] de cinco a 6 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se

mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

- 5 1×10^7 células de una línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-453 (CLB-22, Mutación H1047R en PIK3CA) de ATCC se mezclaron y se suspendieron en Matrigel (PBS: PAA n.º 10010-023, Matrigel: BD n.º 354234) y se trasplantaron por vía subcutánea al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo usando una aguja 29 G. Los pesos corporales se midieron usando una báscula (Mettler Toledo PB602-L).

El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron usando un calibrador digital electrónico (CD-15CX, Mitsutoyo Corp) y se calculó el volumen tumoral (mm^3). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{eje menor (mm)}]^2$$

- 10 El Día 11, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 130 mm^3 , 16 animales se dividieron aleatoriamente en 4 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, el conjugado anticuerpo-fármaco (16a), trastuzumab, el uso combinado del conjugado y trastuzumab o PBS para un grupo control se administraron a las siguientes dosis.

- 15 Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa a la misma dosis única que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: Se inyectó trastuzumab (Roche Diagnostics, Inc.) por vía intravenosa a una dosis única de 1 mg/kg .

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se inyectó por vía intravenosa a una dosis única de 3 mg/kg .

- 20 Grupo de administración: 30 minutos después de la administración (inyección intravenosa a una dosis única) de trastuzumab (Roche Diagnostics, Inc.), el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se inyectó por vía intravenosa a una dosis única de 3 mg/kg .

- 25 Los resultados se muestran en la Figura 25. El efecto antitumoral provocado por el uso combinado en la línea de cáncer de mama humano (PIK3CA H1047R) se observó en la administración de trastuzumab y el conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con la administración de cada medicamento solo. Estos resultados demostraron que el efecto farmacéutico del conjugado anticuerpo-fármaco se potencia mediante el uso combinado del mismo con trastuzumab. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados. En otra prueba antitumoral con una línea celular de cáncer de mama humano HCC1954 (PIK3CA H1047R), también se observó el efecto antitumoral combinado en la administración de trastuzumab y el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) en comparación con la administración de cada medicamento solo.

Ejemplo de prueba 18 El conjugado anticuerpo-fármaco (15) mostró un efecto antitumoral en el uso combinado con trastuzumab en una prueba antitumoral *in vivo* usando la línea de cáncer de mama humano

- 35 El trastuzumab ha sido aprobado como agente terapéutico para el cáncer de mama humano HER2 positivo. Sin embargo, se conoce la resistencia a trastuzumab y se ha informado que una mutación en PIK3CA<H1047R o H420R> participa en uno de los mecanismos subyacentes a esta resistencia. En esta prueba, se evaluó si el uso combinado de trastuzumab y el conjugado anticuerpo-fármaco fue eficaz para una línea de cáncer de mama resistente a trastuzumab.

- 40 Se usaron ratones desnudos hembra CAnN.Cg-Foxn1 [nu]/CrIcrIj [Foxn1nu/Foxn1nu] de cinco a 6 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

- 45 5×10^6 células de una línea celular de cáncer de mama humano JIMT-1 (ACC-589, mutación H420R en PIK3CA) de ATCC se suspendieron en PBS (PAA n.º 10010-023) y se trasplantaron por vía subcutánea al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo usando una aguja 29 G. Los pesos corporales se midieron usando una báscula (Mettler Toledo PB602-L).

El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron usando un calibrador digital electrónico (CD-15CX, Mitsutoyo Corp) y se calculó el volumen tumoral (mm^3). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{eje menor (mm)}]^2$$

- 50 El Día 10, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 200 mm^3 , 24 animales se dividieron aleatoriamente en 4 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, el conjugado anticuerpo-fármaco (15), trastuzumab, el uso combinado del conjugado y trastuzumab o PBS para un grupo control se administraron a las siguientes dosis.

Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa una vez a la semana a la misma dosis que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: Se inyectó trastuzumab (Roche Diagnostics, Inc.) por vía intravenosa una vez a la semana a 10 mg/kg.

- 5 Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (15) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 10 mg/kg.

Grupo de administración: 30 minutos después de la administración (inyección intravenosa una vez a la semana) de trastuzumab (Roche Diagnostics, Inc.), el conjugado anticuerpo-fármaco (15) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 10 mg/kg.

- 10 Los resultados se muestran en la Figura 26. El efecto antitumoral provocado por el uso combinado en la línea de cáncer de mama humano (PIK3CA H420R) se observó en la administración de trastuzumab y el conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con la administración de cada medicamento solo. Estos resultados demostraron que el efecto farmacéutico del conjugado anticuerpo-fármaco se potencia mediante el uso combinado del mismo con trastuzumab. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados.

- 15 **Ejemplo de prueba 19 El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) mostró un efecto antitumoral en el uso combinado con gefitinib en una prueba antitumoral *in vivo* usando la línea de cáncer de pulmón humano**

El gefitinib ha sido aprobado como agente terapéutico para el cáncer de pulmón humano. En esta prueba, se evaluó si el uso combinado de gefitinib y el conjugado anticuerpo-fármaco fue eficaz o no.

- 20 Se usaron ratones desnudos hembra CAnN.Cg-Foxn1 [nu]/CrIcrIj [Foxn1nu/Foxn1nu] de cinco a 6 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

- 25 3×10^6 células de una línea celular de cáncer de pulmón humano PC-9 (RCB0446) de ATCC se suspendieron en PBS (PAA n.º 10010-023) y se trasplantaron subcutáneamente al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo usando una aguja 29 G. Los pesos corporales se midieron usando una báscula (Mettler Toledo PB602-L).

El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron usando un calibrador digital electrónico (CD-15CX, Mitsutoyo Corp) y se calculó el volumen tumoral (mm^3). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{eje menor (mm)}]^2$$

- 30 El Día 14, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 270 mm^3 , 16 animales se dividieron aleatoriamente en 4 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, el conjugado anticuerpo-fármaco (16a), gefitinib, el uso combinado del conjugado y gefitinib o PBS para un grupo control se administraron a las siguientes dosis.

- 35 Grupo de administración: Se inyectó PBS por vía intravenosa una vez a la semana a la misma dosis que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: Se administró Gefitinib (AstraZeneca) por vía oral una vez al día a 6 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 10 mg/kg.

- 40 Grupo de administración: 30 minutos después de la administración (administración oral una vez al día) de gefitinib (AstraZeneca), el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se inyectó por vía intravenosa una vez a la semana a 10 mg/kg.

- 45 Los resultados se muestran en la Figura 27. El efecto antitumoral provocado por el uso combinado en la línea de cáncer de pulmón humano se observó en la administración de gefitinib y el conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con la administración de cada medicamento solo. Estos resultados demostraron que el efecto farmacéutico del conjugado anticuerpo-fármaco se potencia mediante el uso combinado del mismo con gefitinib. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados.

Ejemplo de prueba 20 El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) mostró un efecto antitumoral en el uso combinado con cetuximab o panitumumab en una prueba antitumoral *in vivo* usando la línea de cáncer de mama triple negativo humano

- 50 Un anticuerpo cetuximab o panitumumab anti-EGFR está en ensayo clínico contra el cáncer de mama humano triple negativo. En esta prueba, se evaluó si el uso combinado de cetuximab o panitumumab y el conjugado anticuerpo-

fármaco fue eficaz o no.

Se usaron ratones desnudos hembra CAnN.Cg-Foxn1 [nu]/CrIcrIj [Foxn1nu/Foxn1nu] de cinco a 6 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

Se suspendieron 5×10^6 células de una línea celular de cáncer de mama triple negativo humano MDA-MB-468 (CRL-2322) de ATCC en una solución preparada a partir de 200 μ l de PBS y Matrigel (PBS: PAA n.º 10010-023, Matrigel: BD n.º 354234) mezclado en una proporción de 1:1, y se trasplantaron por vía subcutánea al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo usando una aguja 29 G. Los pesos corporales se midieron usando una báscula (Mettler Toledo PB602-L).

El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron usando un calibrador digital electrónico (CD-15CX, Mitsutoyo Corp) y se calculó el volumen tumoral (mm^3). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{eje menor (mm)}]^2$$

El Día 21, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 160 mm^3 , 30 animales se dividieron aleatoriamente en 6 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, el conjugado anticuerpo-fármaco (16a), cetuximab o panitumumab, el uso combinado del conjugado y cetuximab o panitumumab, o PBS para un grupo control se administraron a las siguientes dosis.

Grupo de administración: Se administró PBS a la misma dosis única que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: Se administró cetuximab (Bristol-Myers Squibb Company) a una dosis única de 10 mg/kg.

Grupo de administración: Se administró panitumumab (Amgen Inc.) a una dosis única de 10 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se administró a una dosis única de 10 mg/kg.

Grupo de administración: 30 minutos después de la administración (administración a una dosis única) de cetuximab (Bristol-Myers Squibb Company), el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se administró a una dosis única de 10 mg/kg.

Grupo de administración: 30 minutos después de la administración (administración a una dosis única) de panitumumab (Amgen Inc.), el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se administró a una dosis única de 10 mg/kg.

Los resultados se muestran en la Figura 28. El efecto antitumoral provocado por el uso combinado en la línea de cáncer de mama triple negativo humano se observó en la administración de cetuximab (Figura 28A) o panitumumab (Figura 28B) y el conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con la administración de cada medicamento solo. Estos resultados demostraron que el efecto farmacéutico del conjugado anticuerpo-fármaco se potencia mediante el uso combinado del mismo con cetuximab o panitumumab. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados. El efecto antitumoral provocado por el uso combinado en la otra línea de cáncer de mama humano triple negativo en MDA-MB-231 también se observó en la administración de cetuximab o panitumumab y el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) en comparación con la administración de cada medicamento solo.

Ejemplo de prueba 21 El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) mostró un efecto antitumoral en el uso combinado con cetuximab o panitumumab en una prueba antitumoral *in vivo* usando la línea de cáncer de cabeza y cuello humano

Se ha aprobado un anticuerpo anti-EGFR cetuximab contra el cáncer de cabeza y cuello humano, mientras que panitumumab se encuentra en ensayo clínico contra este cáncer. En esta prueba, se evaluó si el uso combinado de cetuximab o panitumumab y el conjugado anticuerpo-fármaco fue eficaz o no.

Se usaron ratones desnudos hembra CAnN.Cg-Foxn1 [nu]/CrIcrIj [Foxn1nu/Foxn1nu] de cinco a 6 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

4×10^6 células de una línea celular de cáncer de cabeza y cuello humano Fadu (HTB-43) de ATCC se suspendieron en 200 μ l de PBS (PAA n.º 10010-023) y se trasplantaron subcutáneamente al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo usando una aguja 29 G. Los pesos corporales se midieron usando una báscula (Mettler Toledo PB602-L).

El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron usando un calibrador digital electrónico (CD-15CX, Mitsutoyo Corp) y se calculó el volumen tumoral (mm^3). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{eje menor (mm)}]^2$$

El Día 6, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 330 mm³, 30 animales se dividieron aleatoriamente en 6 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, el conjugado anticuerpo-fármaco (16a), cetuximab o panitumumab, el uso combinado del conjugado y cetuximab o panitumumab, o PBS para un grupo control se administraron a las siguientes dosis.

Grupo de administración: Se administró PBS a la misma dosis única que el conjugado anticuerpo-fármaco.

Grupo de administración: Se administró cetuximab (Bristol-Myers Squibb Company) a una dosis única de 5 mg/kg.

Grupo de administración: Se administró panitumumab (Amgen Inc.) a una dosis única de 5 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se administró a una dosis única de 10 mg/kg.

- 10 Grupo de administración: 30 minutos después de la administración (administración a una dosis única) de cetuximab (Bristol-Myers Squibb Company), el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se administró a una dosis única de 10 mg/kg.

Grupo de administración: 30 minutos después de la administración (administración a una dosis única) de panitumumab (Amgen Inc.), el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se administró a una dosis única de 10 mg/kg.

- 15 Los resultados se muestran en la Figura 29. El efecto antitumoral provocado por el uso combinado en la línea de cáncer de cabeza y cuello humano se observó en la administración de cetuximab (Figura 29A) o panitumumab (Figura 29B) y el conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con la administración de cada medicamento solo. Estos resultados demostraron que el efecto farmacéutico del conjugado anticuerpo-fármaco se potencia mediante el uso combinado del mismo con cetuximab o panitumumab. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados.

Ejemplo de prueba 22 El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) exhibió un efecto antitumoral en el uso combinado con cetuximab o pertuzumab en una prueba antitumoral *in vivo* por trasplante de tumor de un paciente con cáncer de estómago

- 25 Un anticuerpo anti-EGFR cetuximab y un anticuerpo anti-HER2 pertuzumab están en ensayo clínico contra el cáncer de estómago humano. En esta prueba, se evaluó si el uso combinado de cetuximab o pertuzumab y el conjugado anticuerpo-fármaco fue eficaz o no. La evaluación se llevó a cabo mediante la realización de una prueba antitumoral cercana a la condición clínica que implica el estroma de un paciente usando los tumores derivados del paciente trasplantados en ratones en lugar del sistema de evaluación general usando una línea de cáncer humano.

- 30 Se usaron ratones desnudos hembra CAnN.Cg-Foxn1 [nu]/CrIrlj [Foxn1nu/Foxn1nu] de cinco a 6 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.) que tenían un peso corporal de 15 a 20 g después de la aclimatación. Los ratones se colocaron en jaulas ventiladas individualmente (IVC, 4 ratones como máximo por jaula) que se mantuvieron a temperatura ambiente y una humedad constante. Después de la aleatorización, los pesos corporales de los ratones se midieron cada dos días y se registraron los comportamientos de los animales todos los días.

- 35 Un tumor NIBIO-G016 derivado de un paciente con cáncer de estómago del National Institute of Biomedical Innovation se trasplantó por vía subcutánea al área del lado derecho del cuerpo de cada ratón desnudo. Los pesos corporales se midieron usando una báscula (Mettler Toledo PB602-L).

El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron usando un calibrador digital electrónico (CD-15CX, Mitsutoyo Corp) y se calculó el volumen tumoral (mm³). El cálculo se llevó a cabo de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{eje mayor (mm)} \times [\text{eje menor (mm)}]^2$$

- 40 El Día 56, cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 220 mm³, 30 animales se dividieron aleatoriamente en 6 grupos en función del tamaño de sus tumores. El mismo día, el conjugado anticuerpo-fármaco (16a), cetuximab o pertuzumab, el uso combinado del conjugado y cetuximab o pertuzumab, o PBS para un grupo control se administraron a las siguientes dosis.

Grupo de administración: Se administró PBS a la misma dosis única que el conjugado anticuerpo-fármaco.

- 45 Grupo de administración: Se administró cetuximab (Bristol-Myers Squibb Company) a una dosis única de 10 mg/kg.

Grupo de administración: Se administró pertuzumab (Roche Diagnostics, Inc.) a una dosis única de 10 mg/kg.

Grupo de administración: El conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se administró a una dosis única de 10 mg/kg.

- 50 Grupo de administración: 30 minutos después de la administración (administración a una dosis única) de cetuximab (Bristol-Myers Squibb Company), el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se administró a una dosis única de 10 mg/kg.

Grupo de administración: 30 minutos después de la administración (administración a una dosis única) de pertuzumab (Roche Diagnostics, Inc.), el conjugado anticuerpo-fármaco (16a) se administró a una dosis única de 10 mg/kg.

Los resultados se muestran en la Figura 30. El efecto antitumoral provocado por el uso combinado en el modelo de tumor derivado de un paciente de cáncer de estómago se observó en la administración de cetuximab (Figura 30A) o pertuzumab (Figura 30B) y el conjugado anticuerpo-fármaco en comparación con la administración de cada medicamento solo. Estos resultados demostraron que el efecto farmacéutico del conjugado anticuerpo-fármaco se potencia mediante el uso combinado del mismo con cetuximab o panitumumab en el modelo de tumor derivado de un paciente de cáncer. No se observó pérdida de peso en los ratones de los grupos tratados. Además, en una prueba antitumoral con una línea celular de cáncer pancreático humano BxPC3, el conjugado anticuerpo-fármaco (13) mostró un efecto antitumoral más fuerte en comparación con el grupo de administración de PBS o el grupo de administración de U1-59. El conjugado anticuerpo-fármaco también mostró un fuerte efecto antitumoral sobre el modelo antitumoral *in vivo* usando una línea celular de cáncer de mama HER2-positiva JIMT1 que había adquirido resistencia al uso combinado de trastuzumab y pertuzumab o a trastuzumab emtansina.

Ejemplo de prueba 23 Seguridad del conjugado anticuerpo-fármaco para animales no humanos

El conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de la presente invención y la composición farmacéutica que contiene este conjugado fármaco-anticuerpo anti-HER3 tienen una seguridad excelente como agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad. Por ejemplo, cuando el conjugado anticuerpo-fármaco (5), (10) o (13) se administró hasta 30 mg/kg a una rata mestiza, dos veces en total con un intervalo de una vez a la semana, no se observaron descubrimientos de toxicidad grave en ninguno de los conjugados anticuerpo-fármaco como resultado de la observación hasta el Día 7 después de la administración final. Además, cuando el conjugado anticuerpo-fármaco (5), (10) o (13) se administró hasta 30 mg/kg a un mono mestizo, no se observaron descubrimientos de toxicidad notable en ninguno de los conjugados anticuerpo-fármaco como resultado de la observación durante 7 días.

Además, cuando conjugado anticuerpo-fármaco (5), (10) o (13) se administró en una pluralidad de dosis a un mono (intervalos de 3 semanas), no se observaron descubrimientos de toxicidad notable en ninguno de los conjugados anticuerpo-fármaco como resultado de la observación. Por consiguiente, el conjugado anticuerpo-fármaco de la presente invención tiene una seguridad excelente como composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad.

[Texto libre del listado de secuencias]

SEQ ID NO: 1 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-39

SEQ ID NO: 2 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-39

SEQ ID NO: 3 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-39

SEQ ID NO: 4 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-39

SEQ ID NO: 5 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-40

SEQ ID NO: 6 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-40

SEQ ID NO: 7 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-40

SEQ ID NO: 8 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-40

SEQ ID NO: 9 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-38

SEQ ID NO: 10 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-38

SEQ ID NO: 11 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-38

SEQ ID NO: 12 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-38

SEQ ID NO: 13 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-41

SEQ ID NO: 14 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-41

SEQ ID NO: 15 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-41

SEQ ID NO: 16 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-41

SEQ ID NO: 17 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de

[illegible]

SEQ ID NO: 183 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-1

SEQ ID NO: 184 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-1

5 SEQ ID NO: 185 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-3

SEQ ID NO: 186 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-3

10 SEQ ID NO: 187 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-3

SEQ ID NO: 188 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-3

SEQ ID NO: 189 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-4

15 SEQ ID NO: 190 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-4

SEQ ID NO: 191 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-4

20 SEQ ID NO: 192 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-4

SEQ ID NO: 193 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-5

SEQ ID NO: 194 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HFR3 [11-5]

25 SEQ ID NO: 195 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-5

SEQ ID NO: 196 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HFR3 [11-5]

30 SEQ ID NO: 197 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-6

SEQ ID NO: 198 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 [11-6]

SEQ ID NO: 199 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 [1]-6

35 SEQ ID NO: 200 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-6

SEQ ID NO: 201 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-8

SEQ ID NO: 202 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 [11-8]

SEQ ID NO: 203 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 | 11-8

SEQ ID NO: 204 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 [11-8]

SEQ ID NO: 205 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-11

SEQ ID NO: 206 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-11

50 SEQ ID NO: 207 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 [11-11]

la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-11

SEQ ID NO: 209 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-16

55 SEQ ID NO: 210 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 111-16

SEQ ID NO: 211 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-16

SEQ ID NO: 212 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 [11-16]

SEQ ID NO: 213 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-17

SEQ ID NO: 214 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-17

65 SEQ ID NO: 215 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-17

	SEQ ID NO: 216 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-17
	SEQ ID NO: 217 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-18
5	SEQ ID NO: 218 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-18
	SEQ ID NO: 219 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-18
10	SEQ ID NO: 220 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-18
	SEQ ID NO: 221 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-33
	SEQ ID NO: 222 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-33
15	SEQ ID NO: 223 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-33
	SEQ ID NO: 224 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-33
20	SEQ ID NO: 225 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-29
	SEQ ID NO: 226 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-29
	SEQ ID NO: 227 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-29
25	SEQ ID NO: 228 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-29
	SEQ ID NO: 229 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-30
30	SEQ ID NO: 230 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-30
	SEQ ID NO: 231 - Secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-30
	SEQ ID NO: 232 - Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-30
35	SEQ ID NO: 233 - Cebador
	SEQ ID NO: 234 - Cebador
	SEQ ID NO: 235 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-1
40	SEQ ID NO: 236 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-1
	SEQ ID NO: 237 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-1
	SEQ ID NO: 238 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-1
45	SEQ ID NO: 239 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-1
	SEQ ID NO: 240 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-1
50	SEQ ID NO: 241 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-2
	SEQ ID NO: 242 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-2
	SEQ ID NO: 243 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-2
55	SEQ ID NO: 244 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-2
	SEQ ID NO: 245 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-2
60	SEQ ID NO: 246 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-2
	SEQ ID NO: 247 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-3
	SEQ ID NO: 248 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-3
65	SEQ ID NO: 249 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-3

[illegible]

	SEQ ID NO: 283 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-9
	SEQ ID NO: 284 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-9
5	SEQ ID NO: 285 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-9
	SEQ ID NO: 286 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-9
10	SEQ ID NO: 287 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-9
	SEQ ID NO: 288 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-9
	SEQ ID NO: 289 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-10
15	SEQ ID NO: 290 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-10
	SEQ ID NO: 291 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-10
20	SEQ ID NO: 292 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-10
	SEQ ID NO: 293 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-10
	SEQ ID NO: 294 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-10
25	SEQ ID NO: 295 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-11
	SEQ ID NO: 296 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-11
30	SEQ ID NO: 297 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-11
	SEQ ID NO: 298 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-11
	SEQ ID NO: 299 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-11
35	SEQ ID NO: 300 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-11
	SEQ ID NO: 301 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-12
40	SEQ ID NO: 302 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-12
	SEQ ID NO: 303 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-12
	SEQ ID NO: 304 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-12
45	SEQ ID NO: 305 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-12
	SEQ ID NO: 306 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-12
50	SEQ ID NO: 307 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-13
	SEQ ID NO: 308 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-13
	SEQ ID NO: 309 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-13
55	SEQ ID NO: 310 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-13
	SEQ ID NO: 311 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-13
60	SEQ ID NO: 312 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-13
	SEQ ID NO: 313 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-14
	SEQ ID NO: 314 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-14
65	SEQ ID NO: 315 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-14

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

SEQ ID NO: 448 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-37

SEQ ID NO: 449 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-37

5 SEQ ID NO: 450 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-37

SEQ ID NO: 451 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-37

10 SEQ ID NO: 452 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-37

SEQ ID NO: 453 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-37

SEQ ID NO: 454 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-38

15 SEQ ID NO: 455 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-38

SEQ ID NO: 456 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-38

20 SEQ ID NO: 457 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-38

SEQ ID NO: 458 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-38

SEQ ID NO: 459 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-38

25 SEQ ID NO: 460 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-39

SEQ ID NO: 461 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-39

30 SEQ ID NO: 462 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-39

SEQ ID NO: 463 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-39

SEQ ID NO: 464 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-39

35 SEQ ID NO: 465 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-39

SEQ ID NO: 466 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-40

40 SEQ ID NO: 467 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-40

SEQ ID NO: 468 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-40

SEQ ID NO: 469 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-40

45 SEQ ID NO: 470 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-40

SEQ ID NO: 471 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-40

50 SEQ ID NO: 472 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-41

SEQ ID NO: 473 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-41

SEQ ID NO: 474 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-41

55 SEQ ID NO: 475 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-41

SEQ ID NO: 476 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-41

60 SEQ ID NO: 477 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-41

SEQ ID NO: 478 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-42

SEQ ID NO: 479 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-42

65 SEQ ID NO: 480 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-42

[illegible]

SEQ ID NO: 514 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-49

SEQ ID NO: 515 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-49

5 SEQ ID NO: 516 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-49

SEQ ID NO: 517 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-49

10 SEQ ID NO: 518 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-49

SEQ ID NO: 519 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-49

SEQ ID NO: 520 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-50

15 SEQ ID NO: 521 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-50

SEQ ID NO: 522 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-50

20 SEQ ID NO: 523 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-50

SEQ ID NO: 524 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-50

SEQ ID NO: 525 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-50

25 SEQ ID NO: 526 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-51

SEQ ID NO: 527 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-51

30 SEQ ID NO: 528 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-51

SEQ ID NO: 529 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-51

SEQ ID NO: 530 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-51

35 SEQ ID NO: 531 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-51

SEQ ID NO: 532 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-52

SEQ ID NO: 533 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-52

40 SEQ ID NO: 534 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-52

SEQ ID NO: 535 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-52

45 SEQ ID NO: 536 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-52

SEQ ID NO: 537 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-52

50 SEQ ID NO: 538 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-53

SEQ ID NO: 539 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-53

SEQ ID NO: 540 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-53

55 SEQ ID NO: 541 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-53

SEQ ID NO: 542 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-53

60 SEQ ID NO: 543 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-53

SEQ ID NO: 544 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-55.1

SEQ ID NO: 545 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-55.1

65 SEQ ID NO: 546 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-55.1

SEQ ID NO: 547 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-55

SEQ ID NO: 548 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-55

5 SEQ ID NO: 549 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-55

SEQ ID NO: 550 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-57.1

10 SEQ ID NO: 551 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-57.1

SEQ ID NO: 552 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-57.1

SEQ ID NO: 553 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-57

15 SEQ ID NO: 554 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-57

SEQ ID NO: 555 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-57

20 SEQ ID NO: 556 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-58

SEQ ID NO: 557 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-58

SEQ ID NO: 558 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-58

25 SEQ ID NO: 559 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-58

SEQ ID NO: 560 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-58

30 SEQ ID NO: 561 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-58

SEQ ID NO: 562 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-59

SEQ ID NO: 563 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-59

35 SEQ ID NO: 564 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-59

SEQ ID NO: 565 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-59

40 SEQ ID NO: 566 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-59

SEQ ID NO: 567 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-59

SEQ ID NO: 568 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-61.1

45 SEQ ID NO: 569 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-61.1

SEQ ID NO: 570 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-61.1

50 SEQ ID NO: 571 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-61.1

SEQ ID NO: 572 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-61.1

SEQ ID NO: 573 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3
U1-61.1

55 SEQ ID NO: 574 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-61

SEQ ID NO: 575 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-61

60 SEQ ID NO: 576 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-61

SEQ ID NO: 577 - Secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-62

SEQ ID NO: 578 - Secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-62

65 SEQ ID NO: 579 - Secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3
U1-62

SEQ ID NO: 580 - Secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-62
 SEQ ID NO: 581 - Secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-62
 5 SEQ ID NO: 582 - Secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-62
 SEQ ID NO: 583 - Secuencia de aminoácidos de longitud completa de una cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-59
 10 SEQ ID NO: 584 - Secuencia de aminoácidos de longitud completa de una cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-59

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Daiichi Sankyo Company, Limited

<120> CONJUGADO ANTICUERPO-FÁRMACO ANTI HER3

<130> PD20-9009WO

15 <150> JP2014-081454

<151> 10/04/2014

<160> 584

<170> PatentIn versión 3.5

20 <210> 1

<211> 342

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

25 <400> 1

gaggtgcagc tgggtggagtc tggaggaggc ttgatccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctgggtt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggattg ggtctcagtt atttatagcg gtggtagcac atactacgca	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt	240
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgagag agggcagtgg	300
ctggagctct ggggcccaagg gaccacggtc accgtctcct ca	342

<210> 2

<211> 114

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 2

ES 2 859 648 T3

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

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

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

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

Arg Gly Gln Trp Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 3
<211> 336
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 3

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtcaagtc gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga ggccagggca gtctccacaa ctctgttct atttgggttt tcatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca ggcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 4
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 4

ES 2 859 648 T3

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Phe Tyr Leu Gly Phe His Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

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

<210> 5
<211> 374
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 5
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attccagtgg gagcacctac 180
tacaaccggt ccctcaagag tgcagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
aggggaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacccgtct cctc 374

<210> 6
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial

10

<220>
<223> Anticuerpo

15

<400> 6

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 7
<211> 336
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 7

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcacttttcg gcggaggagac caaggtggag atcaaaa 336

10

<210> 8
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

15

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 8

ES 2 859 648 T3

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 9
<211> 357
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 9

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcaactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggactggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccagggtg 240
gtccttaciaa tgaccaacat ggatcttggtg gacacagcca catattactg tgtacacaga 300
gacgaagttc gagggtttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

10 <210> 10
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 10

ES 2 859 648 T3

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Asp
35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Leu Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val His Arg Asp Glu Val Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 11
<211> 336
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 11

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gatacaccta cttgcattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgccttattt ataaggtttc taactgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagggtgc aactgggccg 300
atcaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336

10 <210> 12
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 12

ES 2 859 648 T3

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Ala His Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 13
<211> 374
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 13

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgggt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccctg ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagat 300
cgggaacttg agggttactc caactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

<210> 14
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

ES 2 859 648 T3

<223> Anticuerpo

<400> 14

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

<210> 15

<211> 321

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 15

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	gggcaagtca	ggccattagc	aactatttaa	attggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagctcct	gatctatgct	gcatccagtt	tgcaaagtgg	ggtcccatca	180
aggttcagtg	gcagtggtac	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgtcaacag	aataatagtc	tcccgatcac	cttcggccaa	300
gggacacgac	tggagattaa	a				321

<210> 16

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 16

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Ser Leu Pro Ile
85 90 95

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

<210> 17
<211> 354
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 17

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
cccggaag gcctggagt gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
agccccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgaa 300
aactacggtg actacaacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

10 <210> 18
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 18

ES 2 859 648 T3

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

<210> 19
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 19

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattcgc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg cactttactg ctgtcaacag agtaacgggt ccccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

10

<210> 20
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo
 <400> 20

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 21
<211> 380
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 21

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccgct ccctcaggag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
agagagagag agtgggatga ttacggtgac cccaaggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc 380

<210> 22
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial

10

<220>
<223> Anticuerpo

15

<400> 22

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 23
<211> 321
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 23

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttac attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagtag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcca a 321

10 <210> 24
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 24

ES 2 859 648 T3

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

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

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

His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu
85 90 95

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

<210> 25
<211> 354
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 25
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctggcctg gtgactctga taccatatac 180
agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgaa 300
aactacggtg actacaacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

10 <210> 26
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 26

ES 2 859 648 T3

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Trp Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 321
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 27

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattcga agttatttaa attggtatca gcagaaaccg 120
gggaatgccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg cactttacta ctgtcaacag agtatcagtt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 28
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 28

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

5 <210> 29
<211> 374
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 29

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtgggtga cactggctat 180
gcacaggtgt tccagggcag agtcaccatg acctggaaca cctccataag cacagcctac 240
atggaactga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatttggg 300
gatctcccgt atgactacag ttactacgaa tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg 360
gtcaccgctc cctc 374

10 <210> 30
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 30

ES 2 859 648 T3

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Trp Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 31
<211> 321
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 31
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagcca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

10 <210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 32

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

5 <210> 33
<211> 386
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 33
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctgcagac cctctcactc 60
acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
cagtcgccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agagatctct acgatttttg gagtgggttat ccctactact acggtatgga cgtctggggc 360
caagggacca cggtcaccgt ctctctc 386

10 <210> 34
<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
15 <223> Anticuerpo

<400> 34

ES 2 859 648 T3

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

<210> 35
 <211> 383
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 35

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
 acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
 cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
 aatgattatg cagtatctgt gaaaagtoga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
 cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
 agagattact atggttcggg gagtttctac tactactacg gtatggacgt ctggggccaa 360
 gggaccacgg tcaccgtctc etc 383

10 <210> 36
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Anticuerpo

ES 2 859 648 T3

<400> 36

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

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

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

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 37

<211> 321

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 37

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaggtcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 38

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

ES 2 859 648 T3

<400> 38

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

<210> 39

<211> 371

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 39

caggtgcagc	tgcaggagtc	gggccagga	ctggtgaagc	cttcggagac	cctgtccctc	60
acctgcactg	tctctggtgg	ctccatcagt	agttactact	ggagctggat	ccggcagccc	120
gccgggaagg	gactggagtg	gattgggcat	atctatacca	gtgggagcac	caactacaac	180
ccctccctca	agagtcgagt	caccatgtca	gtagacacgt	ccaagaacca	gttctccctg	240
aagctgagct	ctgtgaccgc	cgcgacacg	gccgtgtatt	actgtgcgag	agaagcgatt	300
tttggagtg	gcccctacta	ctactacggt	atggacgtct	ggggccaagg	gaccacggtc	360
accgtctcct	c					371

<210> 40

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 40

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Gly His Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Glu Ala Ile Phe Gly Val Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 41
<211> 377
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 41
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta atattggtgg cacaaactgt 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggga 300
cggatatagca gcagctggtc ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcacccg tctcctc 377

10

<210> 42
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial

15

<220>
<223> Anticuerpo
<400> 42

ES 2 859 648 T3

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

<210> 43
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 43	
gatattctga tgaccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	60
atctcctgca agtctagtca ggcctcctct cttagtgatg gagggaccta tttgtattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gcctccacag ctctgatct atgaagtttc caaccgggtc	180
tctggagtgc cagatagggt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agccgggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaagtat gcagcttccg	300
atcaccttcg gccaaaggac acgactggaa attaaa	336

<210> 44
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> Anticuerpo

15

<400> 44

ES 2 859 648 T3

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser
20 25 30

Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Met Gln Leu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 45
<211> 380
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 45
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtgggtt actactggag ctggatccgg 120
cagccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatatct attacagtgg gagcaccaac 180
tacaaccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagaggg 300
ggggacagta actacgagga ttactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc 380

10 <210> 46
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 46

ES 2 859 648 T3

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

<210> 47
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 47

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc atctatttac attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctctt gatctctgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagaag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacactt ccccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa a 321

10

<210> 48
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo
 <400> 48

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Ser Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 49
<211> 380
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 49

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccaggggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagcacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgagag agattcgagt 300
tactatgata gtagtggtta ttacttatac tactacgcta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc 380

10 <210> 50
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 50

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 51
<211> 339
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 51

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttcctgggc atctaccggg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatactact 300
cctctcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatatcaaa 339

<210> 52
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 52

ES 2 859 648 T3

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

Lys

<210> 53
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 53	
gaggtgcaac tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt atctatagca tgaactgggt ccgccaggct	120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagtagtac catatactac	180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg	300
ggtgacttcg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca	357

10

<210> 54
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo
 <400> 54

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 321
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 55

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtcg ggacattacc aactatttga attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatataa ctgtcaacag tgtgaaaatt tcccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 56

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile
85 90 95

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

<210> 57
<211> 336
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 57

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagta gagcctcctg tatagtaatg gatacaagta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tggtgggggt tattattgca tgcaggctct acaaactccg 300
atcaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336

10 <210> 58
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 58

ES 2 859 648 T3

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 59
<211> 374
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 59
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtggtt actactggaa ctggatccgg 120
cagccccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatatca attacagtgg gagcaccaac 180
tacaaccctt ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
cgagaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

10 <210> 60
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 60

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 61
<211> 374
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 61
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttctgagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtggtt actactggaa ctggatccgg 120
cagccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatatca attacagtgg gagcaccaac 180
tacaaccctt ccctcaagag togagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
cgagaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

10

<210> 62
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial
<220>

ES 2 859 648 T3

<223> Anticuerpo

<400> 62

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

<210> 63

<211> 336

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 63

gatattgtga	tgactcagtc	tccactctcc	ctgcccgtca	cccctggaga	gccggcctcc	60
atctcctgca	ggcttagtca	gagcctcctg	tatagtaatg	gatacaagta	tttggattgg	120
tacctgcaga	agccagggca	gtctccacag	ctcatgatct	atttgggttc	taatcggggc	180
tccgggggtcc	ctgacagggt	cagtggcagt	ggatcaggca	cagattttac	actgaaaatc	240
agcagagtgg	aggctgagga	tgttgggggt	tattattgca	tgcaggctct	acaaactccg	300
atcaccttcg	gccaaaggac	acgactggag	attaaa			336

<210> 64

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

ES 2 859 648 T3

<223> Anticuerpo

<400> 64

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Met Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50

55

60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 65

<211> 363

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 65

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagcagct 300
cgccttgact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 66

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

ES 2 859 648 T3

<400> 66

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

<210> 67
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 67	
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac agctatttaa attgggttca gcagaagcca	120
gggaaagccc ctgagctcct gatctttggt gcatccggtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcaacag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtt ccccgctcac cttcggccaa	300
gggacacgac tggagattaa a	321

<210> 68
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 68

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Phe Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 69
<211> 351
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 69

caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gggtactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccaggggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagaaacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agataagtgg 300
acctgggtact tcgatctctg gggccgtggc accctgggtca ctgtctcctc a 351

10

<210> 70
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial

15

<220>
<223> Anticuerpo
<400> 70

ES 2 859 648 T3

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

<210> 71
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 71

gacatcgaga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcca gagggccacc 60
 atcaactgca ggtccagcca gagtgtttta tacagctcca gcaataggaa ctacttagct 120
 tgggtaccagc agaaccagc acagcctcct aagctgctca ttactgggc ttctaccgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
 cctcggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

10 <210> 72
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Anticuerpo

<400> 72

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 73
<211> 374
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 73

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatg gggaacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctga gaaccagttc 240
tccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagaggg 300
ggaactggaa ccaattacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

10 <210> 74
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 74

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Gly Gly Thr Gly Thr Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 75
<211> 324
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 75
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gctgggccac tggcatccca 180
aacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca agtgaggat caaa 324

10 <210> 76
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 76

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 77
<211> 377
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 77

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgt ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccagc ggatgggcct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccctg ccctcaagag tcgagtcacc atatcagaag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
tccgagtcag agtatagcag ctgctcgaac tacgggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctc 377

10 <210> 78
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 78

ES 2 859 648 T3

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

<210> 79
 <211> 377
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 79

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgt ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc	120
cagcacccag ggatgggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac	180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatcagaag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat	300
tccgagtccg agtatagcag ctcgtcgaac tacgggtatgg acgtctgggg ccaagggacc	360
acggtcaccg tctcctc	377

10

<210> 80
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 80

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 81
<211> 321
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 81

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagaatcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaccattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaggtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgtatc tgggacagat ttcaccctca ccgtcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 82
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

ES 2 859 648 T3

<400> 82

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

<210> 83

<211> 371

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 83

gaggtgcagc	tggtgcagtc	tggagcagag	gtgaaaaagc	ccggggagtc	tctgaagatc	60
tcctgtaagg	gttctggata	cagttttacc	agctactgga	tcggctgggt	gcgccagatg	120
cccgggaaag	gcctggagtg	gatggggatc	atctatcctg	gtgactctga	taccagatac	180
agcccgtcct	tccaaggcca	ggtcaccatg	tcagccgaca	agtccatcag	taccgcctac	240
ctgcagctga	gcagccatga	aggcctcgga	caccgccatg	tattactgtg	cgagacagat	300
ggctggaaac	tacgtacatc	acgggtgatc	gagacgtcct	ggggccaagg	gaccacggtc	360
accgtctcct	c					371

<210> 84

<211> 123

<212> PTR

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 84

ES 2 859 648 T3

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

<210> 85
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 85
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttatc agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacagggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg cagttttggc 300
 cagggggacca aactggagat caaa 324

10 <210> 86
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Anticuerpo

ES 2 859 648 T3

<400> 86

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

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

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

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

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

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

Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 87

<211> 366

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 87

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaaccgt ccctcaggag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300

gattacgatt tttggagtgg ttatitttgac tactggggcc aggaaccct gggtaccgctc 360

tcctca 366

<210> 88

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 88

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 89
<211> 322
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 89
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagatacct 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

10

<210> 90
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 90

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 91
<211> 366
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 91
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tgcagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

10 <210> 92
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 92

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 93
<211> 322
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 93
gacttccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattcga aatgatttag gctggatatcg gcagaaacct 120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

10 <210> 94
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

ES 2 859 648 T3

<400> 94

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 95

<211> 366

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 95

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccctg ccctcaagag tcgagttacc atatcaatag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
gattacgatt tttggaatgg ttattttgac tactggggcc aggggaaccct ggtcacccgc 360
tcctca 366

<210> 96

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 96

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 97
<211> 321
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 97

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

10 <210> 98
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

ES 2 859 648 T3

<400> 98
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 99
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 99
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctacacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccctg ccctcaagag tcgacttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagca 300
 gattacgatt ttgggagtgg ttactttgac tactggggcc agggaaccct gggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 100
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 100

ES 2 859 648 T3

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

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

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35

40

45

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 101

<211> 321

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 101

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

ES 2 859 648 T3

<400> 102

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

<210> 103

<211> 366

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 103

caggtgcagc	tgcaggagtc	gggcccagga	ctggtgaagc	cttcacagac	cctgtccctc	60
acctgcactg	tctctggtgg	ctccatcagt	agtgggtgatt	actactggag	ctggatccgc	120
cagcaccag	ggaagggcct	ggagtggatt	gggtacatct	attacagtgg	gagcacctac	180
tacaacccgt	ccctcaagag	tcgagttacc	atatcagtag	acacgtctaa	gaaccagttc	240
tccctgaagt	tgagctctgt	gactgccgcg	gacacggccg	tgtattactg	tgcgagagcc	300
gattacgatt	tttggagtgg	ttattttgac	tactggggcc	agggaaaccct	ggtcaccgctc	360
tcctca						366

<210> 104

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 104

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 105
<211> 321
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 105
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

10 <210> 106
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 106

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 107
<211> 351
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 107
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300
gacgacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctctc a 351

10 <210> 108
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 108

ES 2 859 648 T3

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

<210> 109
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 109

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atttcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggaatgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtccccacag ttcatgattt atttggggtc taatcggggc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 atcaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336

10 <210> 110
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Anticuerpo

<400> 110

ES 2 859 648 T3

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Phe Met Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 111
<211> 366
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 111
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagtaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

10 <210> 112
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 112

ES 2 859 648 T3

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

<210> 113
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 113

gacatccaga	tgaccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	gggcaagtca	gggcattaga	aatgatttag	gctggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagcgcct	gatctatgct	gcatccagtt	tgcaaagtgg	gggtcccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagaa	ttcactctca	caatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgtctacag	cataatactt	acccgtggac	gttcggccaa	300
gggaccaagg	tggaatcaa	ac				322

10

<210> 114
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo
 <400> 114

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 115
<211> 372
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 115

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgg 120
cagccccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatatct attacagtgg gagcaccaac 180
tacaaccctt ccctcaagag tgcagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
ggggacgtgg atacagctat ggtcgatgct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctcct ca 372

10

<210> 116
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial

15

<220>
<223> Anticuerpo
<400> 116

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Asp Gly Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Ala Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 117
<211> 324
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 117
gaaattgtat tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagttaagc ggcaactact tagcctggta ccagcagaag 120
cctggccagg ctcccaggct catcatctgt ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac aagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtatgata ggtcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

10 <210> 118
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 118

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 119
<211> 366
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 119
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccctg ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagga 300
gattacgatt tttggagtgg agagtgtgac tactggggcc aggaaccct gggtaccgtc 360
tcctca 366

10 <210> 120
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 120

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Glu Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

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

<210> 121
 <211> 386
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 121

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc	120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct atgacagtgg gagcacctac	180
tacaaccctg ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat	300
caggggcagg acggatacag ctatgggttac ggctactact acggtatgga cgtctggggc	360
caagggacca cggtcaccgt ctcctc	386

10 <210> 122
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Anticuerpo

ES 2 859 648 T3

<400> 122

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 123

<211> 321

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 123

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctacgtt gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tgtgataatc tccctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 124

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 124

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Cys Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

<210> 125
<211> 365
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 125
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
gattacgatt tttggagtgg ttatatttgac tactggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctc 365

10 <210> 126
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 126

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 127
<211> 322
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 127

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

10

<210> 128
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 128

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 129

<211> 366

<212> ADN

<213> Artificial

5

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 129

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttatatttgac tactggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 130

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo

15

<400> 130

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 131
<211> 322
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 131

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa ac	322

10 <210> 132
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 132

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 133
<211> 365
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 133
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaatcct ggtcaccgtc 360
tcctc 365

10 <210> 134
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 134

ES 2 859 648 T3

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

<210> 135
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 135

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagcgcct gatttatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaatcaa ac	322

10

<210> 136
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 136

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 137

<211> 366

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 137

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggttacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300

gattacgatt tttggaatgg ttatcttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 138

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 138

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 139
<211> 321
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 139
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

10

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15

<220>
<223> Anticuerpo
<400> 140

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 141
<211> 366
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 141

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag togagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc aggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

10 <210> 142
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 142

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 143
<211> 322
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 143
gacatccagc tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

10 <210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 144

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 145
<211> 365
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 145

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagtaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccgct ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccttgaagc tgggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattttctg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac ttctggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctc 365

10 <210> 146
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 146

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 147
<211> 322
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo
<400> 147

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaatcaa ac 322

10 <210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo
<400> 148

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 149
<211> 365
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 149
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagtaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccgct ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac ttctggggcc agggaaaccct ggtcaccgtc 360
tcctc 365

10 <210> 150
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 150

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 151
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 151

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 152
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 152

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 153
<211> 366
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 153

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccctg ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tcctggggcc aggggaaccct ggtcacccgc 360
tcctca 366

10 <210> 154
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 154

ES 2 859 648 T3

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

<210> 155
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 155	
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagatacct	120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatgggt acccgtggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa a	321

10

<210> 156
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo
 <400> 156

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 157

<211> 366

<212> ADN

<213> Artificial

5

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 157

cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcggcaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatgggta cagaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cactgcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgtt 300
caagactacg gtgactacga ctactttgac tactggggcc aggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

10

<210> 158

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

15

<223> Anticuerpo

<400> 158

ES 2 859 648 T3

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

<210> 159
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 159

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
agattcaggg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccatcac cttcggccaa	300
gggacacgac tggagattaa a	321

10 <210> 160
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Anticuerpo

<400> 160

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 161

<211> 366

<212> ADN

<213> Artificial

5

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 161

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctttacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gaccacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
gccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttatcttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 162

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo

15

<400> 162

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 163
<211> 322
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 163
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaggtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctcagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttctctctca caatctccag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

10 <210> 164
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 164

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 165

<211> 369

<212> ADN

<213> Artificial

5

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 165

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggaggggc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccaggggaagg ggctggagtg ggtttcatat attagtagta gtggtaataa catataccac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagagaga 300

tatagtggct acgacgaccc tgatgggttt gatatctggg gccaaaggac aatggtcacc 360

gtctcttca 369

10

<210> 166

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

15

<400> 166

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Asn Ile Tyr His Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Pro Asp Gly Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 167
<211> 321
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 167

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactatttaa gttggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatccacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccttca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc ccccgtagcag ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

10

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

15

<400> 168

ES 2 859 648 T3

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

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

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Pro Pro Cys
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 169
<211> 366
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 169
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggttatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gaccacctac 180
tacaatccgt ccttcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaaac tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg tcactttgac tactggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

10 <210> 170
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 170

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 171
<211> 321
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 171
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

10 <210> 172
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 172

ES 2 859 648 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 173
<211> 365
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 173
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggtca cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagacccc 300
catgactaca gtaactacga ggcttttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctc 365

10 <210> 174
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 174

ES 2 859 648 T3

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

<210> 175
 <211> 519
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 175

atgaggtccc	ctgctcagct	cctggggctc	ctgctactct	ggctccgagg	tgccagatgt		60
gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc		120
atcacttgcc	gggcaagtca	gagcattagc	agttatttaa	attggtatca	gcagaaacca		180
gggaaagccc	ctaacctcct	gatctatgct	gcatccagtt	tgcaaagtgg	ggtcccatca		240
agattcagtg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	tctgcaacct		300
gaagattttg	caacttacta	ctgtcaacag	agttacagta	cccccatcac	cttcggccaa		360
gggacacgac	tggagattaa	acgaactgtg	gctgcaccat	ctgtcttcat	cttcccgcc		420
tctgatgagc	agttgaaatc	tggaactgcc	tctgttgtgt	gcctgctgaa	taacttctat		480
cccagagagg	ccaaagtaca	gtggaagggtg	gataacgcc				519

<210> 176
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

ES 2 859 648 T3

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 176

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1

5

10

15

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

5

<210> 177

<211> 534

<212> ADN

<213> Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 177

accatggact ggacctggag ggtccttttc ttggtggcag cagcaacagg tgcccactcc	60
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	120
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcggcaggcc	180
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggta cagaaactat	240
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cactgcctac	300
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgtt	360
caagactacg gtgactacga ctactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc	420
tcctcagctt ccaccaaggg cccatccgtc ttccccctgg tgccctgctc caggagcacc	480
tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accg	534

ES 2 859 648 T3

<210> 178
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Anticuerpo

<400> 178

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

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

10 <210> 179
 <211> 504
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo

15 <400> 179

ES 2 859 648 T3

cagctcctgg ggctcctgct actctggctc cgaggtgcc a gatgtgacat ccagatgacc 60
cagtctccat cctccctgtc tgcattctgta ggagacagag tcaccatcac ttgccgggca 120
agtcagagca ttagcagtta tttaaattgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaac 180
ctcctgatct atgctgcac cagtttgcaa agtgggggtcc catcaagatt cagtggcagt 240
ggatctggga cagatttcac tctcaccatc agcagtctgc aacctgaaga ttttgcaact 300
tactactgtc aacagagtta cagtaccccc atcaccttcg gccaaaggac acgactggag 360
attaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattctcc cgccatctga tgagcagttg 420
aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa 480
gtacagtgg a aggtggataa cgcc 504

<210> 180
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo
<400> 180

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

10 <210> 181
<211> 493
<212> ADN
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 181
catctgtggt tcttcctcct gctggtggca gctcccagat gggtcctgtc ccaggtgcag 60
ctgcaggagt cgggccagc actggtgaag ccttcacaga ccctgtccct cacctgact 120
gtctctggtg gctccatcaa cagtggatgat tactactgga gctggatccg ccagcaccca 180
gggaagggcc tggagtggat tgggtacatc tattacagtg ggagcaccta ctacaacccg 240
tccctcaaga gtcgagttac catatcagta gacacgtcta agaaccagtt ctccctgaag 300
ctgagctctg tgactgccgc ggacacggcc gtgtattact gtgcgagagc agattacgat 360
ttttggagtg gttactttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc 420
tccaccaagg gcccatcggc cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 480
acaacggccc tgg 493

<210> 182
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 182
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly
20 25 30
Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183
<211> 518

<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

5 <400> 183
atgaggggtcc ctgctcagct cctgggggtc ctgctgctct gggtcccagg tgccagggtgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgc 518

<210> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Anticuerpo
<400> 184
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 185

<211> 436
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> Anticuerpo

 <400> 185
 tggttcttcc ttctgctggg ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gagtcggggc caggactggg gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
 ggtggctcca tcagcagtgg tggttactac tggagctgga tccgccagca cccaggggaag 180
 ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240

 aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
 tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagatggcta tgatagtagt 360
 ggttattacc acggctactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420
 gcctccacca agggcc 436

 <210> 186
 10 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Anticuerpo

 15 <400> 186

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 187
<211> 521
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 187

caggctcttca tttctctgtt gctctggatc tctggtgcct acggggacat cgtgatgacc 60

cagtctccag actccctggc tgtgtctctg ggcgagaggg ccaccatcaa ctgcaagtcc 120
agccagagtg ttttatacag ctccaacaat aagaactact tagcttggtg ccagcagaaa 180
ccaggacagc ctcttaagct gctcatcttac tgggcatcta cccgggaatc cgggggtccct 240
gaccgattca gtggcagcgg gtctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 300
gctgaagatg tggcagttta ttactgtcag caatattata gtactccgct cactttcggc 360
ggagggacca aggtggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg c 521

10 <210> 188

<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Anticuerpo

<400> 188
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 189
<211> 455
10 <212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 189
ctgtggttct tcctcctgct ggtggcagct cccagatggg tcctgtccca ggtgcagctg 60
caggagtcgg gccaggact ggtgaagcct tcacagaccc tgtccctcac ctgcactgtc 120
tctggtggct ccatcagtag tggtgattac tactggagct ggatccgcca gcacccaggg 180
aagggcctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga gcacctacta caaccgtcc 240
ctcaagagtc gagttaccat atcagtagac acgtctaaga accagttctc cctgaagttg 300
agctctgtga ctgccgcgga cacggccgtg tattactgtg cgagagccga ttacgatttt 360
tggagtgggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcctcc 420
accaagggcc catcgggtctt cccctggca ccctc 455

15

ES 2 859 648 T3

<210> 190
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Anticuerpo

<400> 190
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 191
 <211> 442
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Anticuerpo

15 <400> 191

gtgcccgcctc agcgcctggg gtcctgtctg ctctgggtcc caggtgccag gtgtgacatc 60
cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct gcatctgtag gagacagagt caccatcact 120
tgccggggcaa gtcagggcat tagaaatgat ttaggctggg atcagcagaa accagggaaa 180
gccctaagc gcctgatcta tgctgcatcc agtttgcaaa gtgggggtccc atcaagggtc 240
agcggcagtg gatctgggac agaattcact ctcaaatca gcagcctgca gcctgaagat 300
tttgcaactt attactgtct acagcataat aattaccctg ggacgttcgg ccaagggacc 360
aaggtggaaa tcaaacgaac tgtggctgca ccatctgtct tcattctccc gccatctgat 420
gagcagttga aatctggaac tg 442

<210> 192

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 192

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 193

<211> 427

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 193

tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gagtcggggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
 ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggaag 180
 ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
 aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
 tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360
 agtgggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
 aagggcc 427

<210> 194
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo
 <400> 194

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

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

<210> 195
 <211> 518
 <212> ADN
 <213> Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 195

```

atgaggggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccagggtgt      60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca      180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct      300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa      360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca      420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgc      518

```

5

<210> 196

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10

<223> Anticuerpo

<400> 196

```

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50          55          60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
          85          90          95

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

```

<210> 197

<211> 428

<212> ADN

15

ES 2 859 648 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 197

tgggttcttcc	ttctgctggt	ggcagctccc	agatgggtcc	tgtcccaggt	gcagctgcag	60
gagtcggggcc	caggactggt	gaagccttca	cagaccctgt	ccctcacctg	caactgtctct	120
ggtggctcca	tcagcagtgg	tgattactac	tgagctgga	tccgccagca	cccaggggaag	180
ggcctggagt	ggattgggta	catctattac	agtgggagca	cctactacaa	cccgtccctc	240
aagagtcgag	ttaccatata	agtagacacg	tctaagaacc	agttctccct	gaagctgagc	300
tctgtgactg	ccgcggacac	ggcctgtgat	ttctgtgcga	gagccgatta	cgatttttgg	360
aatggttatt	ttgactactg	gggccaggga	accctggtca	ccgtctcctc	agcctccacc	420
5	aagggccc					428

<210> 198

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 198

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 199
<211> 519
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 199

atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct gggtcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc 519

10 <210> 200
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

5 <400> 200

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

<210> 201
<211> 398
<212> ADN
<213> Artificial

10

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 201

ttggtggcag	cagctacagg	cacccacgcc	caggtccagc	tggtacagtc	tggggctgag	60
gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	tcctgcaagg	tttccggata	caccctcact	120
gaattatcca	tgtactgggt	gcgacaggct	cctggaaaag	ggcttgagtg	gatgggaggt	180
tttgatcctg	aagatggtga	aacaatctac	gcacagaagt	tccagggcag	agtcaccatg	240
accgaggaca	catctacaga	cacagcctac	atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	300
acggccgtgt	attactgtgc	aactgggtgg	aactacgtct	ttgactactg	gggccagggg	360
accctgggtca	ccgtctcctc	agcctccacc	aagggccc			398

15

<210> 202
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial

ES 2 859 648 T3

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 202

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

5

<210> 203

<211> 388

<212> ADN

<213> Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 203

ggatccagtg gggatattgt gatgactcag tctccactct ccctgcccgt cacccttgga 60

gagccggcct ccatctcctg caggtccagt cagagcctcc tgcataagtaa tggatacaac 120

tatttggtt ggtacctgca gaagccaggg cagtctccac agctcctgat ctatttggtat 180

tctcatcggg cctccgggggt ccctgacagg ttcagtggca gtggatcagg cacagatttt 240

acactgaaaa tcagcagagt ggaggctgag gatgttgggg tttattactg catgcaagct 300

ctacaaactc cgctcacttt cggcggaggg accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct 360

gcaccatctg tcttcatctt cccgccat 388

<210> 204

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 204

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Asp Ser His Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

5

<210> 205

<211> 446

<212> ADN

<213> Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 205

tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggggaag 180
ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360
agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
aagggcccat cgagtcttcc ccctgg 446

15

<210> 206

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

ES 2 859 648 T3

<400> 206

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

<210> 207

<211> 519

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 207

atgaggggtcc	ccgctcagct	cctgggggctc	ctgctgctct	ggttcccagg	tgccagggtgt	60
gacatccaga	tgaccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	120
atcacttgcc	gggcaagtca	gggcattaga	aatgatttag	gctggtatca	gcagaaacca	180
gggaaagccc	ctaagcgcct	gatctatgct	gcatccagtt	tgcaaagtgg	ggtcccatca	240
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacaaaa	ttcactotca	ctatcagcag	cctgcagcct	300
gaagattttg	caacttatta	ctgtctacag	cataatactt	acccgtggac	gttcggccaa	360
gggaccaagg	tggaatcag	acgaactgtg	gctgcaccat	ctgtcttcat	cttcccgcga	420
tctgatgagc	agttgaaatc	tggaactgcc	tctgttgtgt	gcctgctgaa	taacttctat	480
cccagagagg	ccaaagtaca	gtggaagggtg	gataacgcc			519

<210> 208

<211> 107

<212> PRT

ES 2 859 648 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 208

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

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

5

<210> 209

<211> 564

<212> ADN

<213> Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 209

accatgaaac atctgtggtt cttcctcctg ctggtggcag ctcccagatg ggtcctgtcc 60
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 120
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 180
cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 240
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 300
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 360
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc aggaatcct ggtcaccgtc 420
tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc tccccctgg caccctcctc caagaacacc 480
tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
gtgtcctgga actcaggcgc cctg 564

<210> 210

<211> 122

15

ES 2 859 648 T3

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo

5 <400> 210

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 211
<211> 519
<212> ADN
<213> Artificial

10

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 211

ES 2 859 648 T3

atgaggggtcc ccgctcagct cctgggggctc ctgctgctct gggtcccagg tgccagggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgcc 519

<210> 212

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 212

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 213

<211> 432

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 213

tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gaggcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
 ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggggaag 180
 ggcctggagt ggattggata catctattac agtgggagca cctactacaa ttcgtccctc 240
 aagagtcgag ttacatatac agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
 tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagcggatta cgatttttgg 360
 agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
 aagggcccat cg 432

<210> 214
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo
 <400> 214

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

<210> 215
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Artificial

10

ES 2 859 648 T3

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 215

```

gggtgccaggt gtgacatcca gatgaccag tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga      60
gacagagtca ccatcacttg cggggcaagt cagggcatta gaaatgattt aggctggtat      120
cagcagaaac ctgggaaagc ccctaagcgc ctgatctatg ctgcatccag tttgcaaagt      180
gggggtcccat caagggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct cacaatcagc      240
agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat tactgtctac agcacaatag ttaccctgtg      300

acgttcgggc aagggaccaa ggtggaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc      360
atcttcccgc ca                                                                372

```

5

<210> 216

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 216

```

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
          85           90           95

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

```

15

<210> 217

<211> 548

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

ES 2 859 648 T3

<400> 217

agggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag	60
gagtcggggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct	120
ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag	180
ggcctggagt ggattggata catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc	240
aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc	300

tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagccgatta cgatTTTTGG	360
agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc	420
aagggcccat cggctcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca	540
ggcggccct	548

<210> 218

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 218

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 219
<211> 517
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo

<400> 219
atgaggggtcc ccgctcagct cctgggggtc ctgctgctct gggtcccagg tgccaggtgt 60

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacg 517

10 <210> 220
<211> 107

<212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Anticuerpo

5

<400> 220

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

<210> 221
 <211> 446
 <212> ADN
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> Anticuerpo

<400> 221

ctgtggttct	tccttctgct	ggtggcagct	cccagatggg	tcctgtccca	ggtgcagctg	60
caggagtcgg	gcccgaggact	ggtgaagcct	tcacagaccc	tgtccctcac	ctgcactgtc	120
tctggtggct	ccatcagcag	tggtgattac	tactggagct	ggatccgcca	gcacccaggg	180
aagggcctgg	agtggattgg	gtacatctat	tacagtggga	gcacctacta	caaccgtcc	240
ctcaagagtc	gagttaccat	gtcagtagac	acgtctaaga	accagttctc	cctgaagctg	300
agctctgtga	ctgccgcgga	cacggccgtg	tattactgtg	cgagagccga	ttacgatttt	360
tggagtggtc	actttgactg	ctggggccag	ggaaccctgg	tcaccgtctc	ctcagcttcc	420
accaagggcc	ccatccgtct	tccccc				446

15

<210> 222
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 859 648 T3

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 222

```

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Cys Trp
          100          105          110

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

```

5

<210> 223

<211> 419

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo

<400> 223

```

atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt      60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca      180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gaatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct      300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag catcatagtt acccgtggac gttcggccaa      360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc      419

```

<210> 224

<211> 107

<212> PRT

15

ES 2 859 648 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 224

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

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

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

Tyr Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His His Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

5

<210> 225

<211> 504

<212> ADN

<213> Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 225

tggctgagct gggttttcct cgttgctctt ttaagaggtg tccagtgctca ggtgcagctg 60
gtggagtctg ggggagggcgt ggtccagcct gggaggtccc tgagactctc ctgtgcagcg 120
tctggattca ccttcaatag ctatgacatg cactgggtcc gccaggctcc aggcaagggg 180
ctggagtggg tggcagttat atggtatgat ggaagtaata aatactatgc agactccgtg 240
aagggccgat tcaccatctc tagagacaat tccaagaaca cgctgtatct gcaaataaac 300
agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagaccgctt gtgtactaat 360
ggtgtatgct atgaagacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagctt ccaccaaggg cccatccgtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480
tccgagagca cagccgccct gggc 504

<210> 226

<211> 126

<212> PRT

15

ES 2 859 648 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 226

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Leu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Glu Asp Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

5

<210> 227

<211> 504

<212> ADN

<213> Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 227

atgaggggtcc ctgctcagct cctgggggtc ctgctgctct ggctctcagg tgccagatgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaaggtcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 240
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagatgttg caacatatta ctgtcaacac tatgatactc tcccgctcac tttcggcgga 360
gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtgg 504

<210> 228
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> Anticuerpo
<400> 228

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Thr Leu Pro Leu
85 90 95

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

<210> 229
<211> 472
<212> ADN
<213> Artificial
<220>

10

<223> Anticuerpo

<400> 229

```

ggactgtgca agaacatgaa acacctgtgg ttcttcctcc tgctggtggc agctcccaga      60
tgggtcctgt cccaggtgca gctgcaggag tcggggccag gactggtgaa gcctttacag      120
accctgtccc tcacctgcac tgtctctggt ggctccatca gcagtgggtga ttactactgg      180
agctggatcc gccagcaccc aggggaagggc ctggagtgga ttgggtacat ctattacagt      240
gggaccacct actacaaccc gtccctcaag agtcgagtta ccatatcagt agacacgtct      300
aagaaccagt tcgccctgaa gctgaactct gtgactgccg cggacacggc cgtgtattac      360
tgtgcgagag ccgattacga tttttggagt ggttatatttg actactgggg ccaggggaacc      420
ctggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccatccg tcttccccct gg              472

```

<210> 230

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 230

```

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100             105             110

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

```

<210> 231

<211> 531

<212> ADN

ES 2 859 648 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 231

```

atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccagggtgt      60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      120
atcacttgcc gggcagggtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca      180
gggaaagccc ctcagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttctctctca caatctccag cctgcagcct      300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa      360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc      420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc ttccaatcgg g      531

```

5

<210> 232

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo

<400> 232

```

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

          50          55          60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
          85          90          95

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

```

<210> 233

<211> 26

15

ES 2 859 648 T3

	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador	
5	<220>	
	<221> transcrito_prim	
	<222> (1)..(26)	
	<400> 233	
	cgggatccat gtcctagcct aggggc	26
10	<210> 234	
	<211> 39	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
15	<223> Cebador	
	<220>	
	<221> transcrito_prim	
	<222> (1)..(39)	
	<400> 234	
20	gctctagatt aatgatgatg atgatgatgt tgcctaaa	39
	<210> 235	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
25	<220>	
	<223> U1-1 CDR-1-h	
	<400> 235	
	Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser	
	1 5 10	
30	<210> 236	
	<211> 16	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U1-1 CDR-2-h	
35	<400> 236	
	Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser	
	1 5 10 15	
	<210> 237	
	<211> 12	
	<212> PRT	
40	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U1-1 CDR-3-h	
	<400> 237	
	Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr	
	1 5 10	
45	<210> 238	
	<211> 11	
	<212> PRT	

ES 2 859 648 T3

<213> Artificial
 <220>
 <223> U1-1 CDR-1-I
 <400> 238
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 5
 <210> 239
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 10
 <220>
 <223> U1-1 CDR-2-I
 <400> 239
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 15
 <210> 240
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-1 CDR-3-I
 20
 <400> 240
 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 25
 <210> 241
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U 1 - 2-CDR-1h
 <400> 241
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 30
 <210> 242
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 35
 <223> U 1 - 2-CDR-2h
 <400> 242
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
 1 5 10 15
 40
 <210> 243
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>

ES 2 859 648 T3

<223> U 1 - 2-CDR-3h

<400> 243

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

5 <210> 244
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 2-CDR-1l

10 <400> 244

	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Asp	Leu	Gly
	1				5					10	

15 <210> 245
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 2-CDR-2l

<400> 245

	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
	1				5		

20 <210> 246
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> U 1 - 2-CDR-3 l

<400> 246

	Leu	Gln	His	Asn	Gly	Tyr	Pro	Trp	Thr
	1				5				

30 <210> 247
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 3-CDR-1-h

<400> 247

	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Ser
	1				5					10		

35 <210> 248
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> U 1 - 3-CDR-2h

ES 2 859 648 T3

<400> 248
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

 <210> 249
 <211> 15
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U 1 - 3-CDR-3h

 <400> 249
 Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10 15
 10

 <210> 250
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15

 <220>
 <223> U 1 - 3-CDR-1 I

 <400> 250
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15

 Ala

 <210> 251
 20 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U 1 - 3-CDR-2I
 25

 <400> 251
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

 <210> 252
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U 1 - 3-CDR-3 I

 <400> 252
 Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
 1 5
 35

 <210> 253
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 40 <223> U 1 - 4-CDR-1h

ES 2 859 648 T3

<400> 253
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

 <210> 254
 <211> 16
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U 1 - 4-CDR-2h

 <400> 254
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 10

 <210> 255
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

 15 <220>
 <223> U 1 - 4-CDR-3h

 <400> 255
 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

 <210> 256
 <211> 11
 20 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U 1 - 4-CDR-1 I

 25 <400> 256
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10

 <210> 257
 <211> 7
 30 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U 1 - 4-CDR-2I

 <400> 257
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

 35 <210> 258
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 40 <223> U 1 - 4-CDR-3 I

 <400> 258

ES 2 859 648 T3

		Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
		1 5
5	<210> 259	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U 1 - 5-CDR-1h	
	<400> 259	
		Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
		1 5 10
10	<210> 260	
	<211> 16	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
15	<223> U 1 - 5-CDR-2h	
	<400> 260	
		Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
		1 5 10 15
20	<210> 261	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U 1 - 5-CDR-3h	
	<400> 261	
		Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
		1 5 10
25	<210> 262	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
30	<220>	
	<223> U 1 - 5-CDR-1 I	
	<400> 262	
		Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
		1 5 10
35	<210> 263	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U 1 - 5-CDR-2I	
40	<400> 263	

ES 2 859 648 T3

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

5 <210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-3 I

<400> 264

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

10 <210> 265
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
15 <223> U1-6-CDR-1h

<400> 265

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

20 <210> 266
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-6-CDR-2h

<400> 266

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

<210> 267
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> U1-6-CDR-3h

<400> 267

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

35 <210> 268
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-6-CDR-1I

40 <400> 268

ES 2 859 648 T3

		Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Asp	Leu	Gly						
		1				5					10							
5	<210> 269																	
	<211> 7																	
	<212> PRT																	
	<213> Artificial																	
	<220>																	
	<223> U1-6-CDR-2I																	
	<400> 269																	
			Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser									
			1				5											
10	<210> 270																	
	<211> 9																	
	<212> PRT																	
	<213> Artificial																	
	<220>																	
15	<223> U1-6-CDR-3 I																	
	<400> 270																	
			Leu	Gln	His	Asn	Thr	Tyr	Pro	Trp	Thr							
			1				5											
20	<210> 271																	
	<211> 12																	
	<212> PRT																	
	<213> Artificial																	
	<220>																	
	<223> U 1 - 7-CDR-1h																	
	<400> 271																	
25			Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Trp	Ser				
			1				5					10						
	<210> 272																	
	<211> 16																	
	<212> PRT																	
	<213> Artificial																	
30	<220>																	
	<223> U 1 - 7-CDR-2h																	
	<400> 272																	
			Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser
			1				5					10				15		
35	<210> 273																	
	<211> 12																	
	<212> PRT																	
	<213> Artificial																	
	<220>																	
	<223> U 1 - 7-CDR-3h																	
40	<400> 273																	

ES 2 859 648 T3

		Ala	Asp	Tyr	Asp	Phe	Trp	Ser	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr
		1				5					10		
5		<210> 274 <211> 11 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> U 1 - 7-CDR-1 I <400> 274											
		Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Arg	Asn	Asp	Leu	Gly	
		1				5					10		
10		<210> 275 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> U 1 - 7-CDR-2I <400> 275											
15		 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser 1 5											
20		<210> 276 <211> 9 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> U 1 - 7-CDR-3 I <400> 276											
25		 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr 1 5											
30		<210> 277 <211> 10 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> U 1 - 8-CDR-1h <400> 277											
35		 Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met Tyr 1 5 10											
40		<210> 278 <211> 17 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> U 1 - 8-CDR-2h <400> 278											

ES 2 859 648 T3

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

Gly

<210> 279
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-3h
<400> 279

Gly Trp Asn Tyr Val Phe Asp Tyr
1 5

<210> 280
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-1 I

```

<400> 280
      Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
      1          5          10          15

```

<210> 281
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-2I
<400> 281

Leu Asp Ser His Arg Ala Ser
1 5

<210> 282
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-3 I

<400> 282

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 283
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-1h

<400> 283

ES 2 859 648 T3

		Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
		1 5 10
5	<210> 284	
	<211> 16	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U 1 - 9-CDR-2h	
	<400> 284	
		Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
		1 5 10 15
10	<210> 285	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
15	<223> U 1 - 9-CDR-3h	
	<400> 285	
		Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
		1 5 10
20	<210> 286	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U 1 - 9-CDR-1 I	
	<400> 286	
		Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
		1 5 10
25	<210> 287	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
30	<220>	
	<223> U 1 - 9-CDR-2I	
	<400> 287	
		Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
		1 5
35	<210> 288	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U 1 - 9-CDR-3 I	
40	<400> 288	
		Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
		1 5

<210> 289
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> U1-10-CDR-1h
 <400> 289
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 10 <210> 290
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-10-CDR-2h
 15 <400> 290
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 20 <210> 291
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-10-CDR-3h
 <400> 291
 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 25 <210> 292
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> U1-10-CDR-1 I
 <400> 292
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 35 <210> 293
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-10-CDR-21
 <400> 293
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 40 <210> 294
 <211> 9
 <212> PRT

ES 2 859 648 T3

<213> Artificial
 <220>
 <223> U1-10-CDR-31
 <400> 294
 Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 5
 <210> 295
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 10
 <220>
 <223> U 1 -11-CDR-1h
 <400> 295
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 15
 <210> 296
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U 1 -11-CDR-2h
 20
 <400> 296
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 25
 <210> 297
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U 1 -11-CDR-3h
 <400> 297
 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 30
 <210> 298
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U 1 -11-CDR-1l
 35
 <400> 298
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 40
 <210> 299
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 -11-CDR-2I
 <400> 299

 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

 5 <210> 300
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 10 <220>
 <223> U 1 -11-CDR-3I
 <400> 300

 Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
 1 5

 15 <210> 301
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U 1 - 12-CDR-1h
 <400> 301

 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

 20 <210> 302
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

 25 <220>
 <223> U 1 - 12-CDR-2h
 <400> 302

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

 30 <210> 303
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-12-CDR-3h

 35 <400> 303

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

 40 <210> 304
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-12-CDR-1I

ES 2 859 648 T3

<400> 304
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

5
<210> 305
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> U1-12-CDR-2I
<400> 305

10
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

15
<210> 306
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> U1-12-CDR-3 I
<400> 306

20
Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

25
<210> 307
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> U 1 -13-CDR-1h
<400> 307

30
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

35
<210> 308
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> U 1 -13-CDR-2h
<400> 308

40
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

35
<210> 309
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> U 1 -13-CDR-3h
<400> 309

ES 2 859 648 T3

		Glu Asp Asp Gly Met Asp Val
		1 5
5	<210> 310	
	<211> 16	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U 1 -13-CDR-1 I	
	<400> 310	
	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Glu	
	1 5 10 15	
10	<210> 311	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
15	<223> U 1 -13-CDR-2 I	
	<400> 311	
	Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser	
	1 5	
20	<210> 312	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U 1 -13-CDR-3 I	
	<400> 312	
25	Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr	
	1 5	
30	<210> 313	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U1-14-CDR-1h	
	<400> 313	
	Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser	
	1 5 10	
35	<210> 314	
	<211> 16	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U1-14-CDR-2h	
40	<400> 314	

ES 2 859 648 T3

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

5	<210> 315 <211> 12 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> U1-14-CDR-3h <400> 315

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

10	<210> 316 <211> 11 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> U1-14-CDR-1 I

15	<400> 316

		Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Asp	Leu	Gly
		1				5					10	

20	<210> 317 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> U1-14-CDR-2I <400> 317

		Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
		1				5		

25	<210> 318 <211> 9 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> U1-14-CDR-3 I

30	<400> 318

		Leu	Gln	His	Asn	Thr	Tyr	Pro	Trp	Thr
		1				5				

35	<210> 319 <211> 12 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> U1-15-CDR-1h

40	<400> 319

ES 2 859 648 T3

		Gly	Gly	Ser	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Ser					
		1				5					10							
5	<210>	320																
	<211>	16																
	<212>	PRT																
	<213>	Artificial																
	<220>																	
	<223>	U1-15-CDR-2h																
	<400>	320																
		Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	
		1				5					10					15		
10	<210>	321																
	<211>	14																
	<212>	PRT																
	<213>	Artificial																
	<220>																	
15	<223>	U1-15-CDR-3h																
	<400>	321																
		Asp	Gly	Asp	Val	Asp	Thr	Ala	Met	Val	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile			
		1				5					10							
20	<210>	322																
	<211>	12																
	<212>	PRT																
	<213>	Artificial																
	<220>																	
	<223>	U1-15-CDR-1 I																
	<400>	322																
		Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Gly	Asn	Tyr	Leu	Ala					
25		1				5					10							
	<210>	323																
	<211>	7																
	<212>	PRT																
	<213>	Artificial																
30	<220>																	
	<223>	U1-15-CDR-2I																
	<400>	323																
		Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr										
		1				5												
35	<210>	324																
	<211>	9																
	<212>	PRT																
	<213>	Artificial																
	<220>																	
	<223>	U1-15-CDR-3 I																
40	<400>	324																
		Gln	Gln	Tyr	Asp	Arg	Ser	Pro	Leu	Thr								
		1				5												

ES 2 859 648 T3

<210> 325
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> U1-16-CDR-1h
 <400> 325
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 10 <210> 326
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-16-CDR-2h
 15 <400> 326
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 20 <210> 327
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-16-CDR-3h
 <400> 327
 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 25 <210> 328
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> U1-16-CDR-1 I
 <400> 328
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 35 <210> 329
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-16-CDR-2I
 <400> 329
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 40 <210> 330
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 859 648 T3

<220>
<223> U1-16-CDR-3 I
<400> 330

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

5 <210> 331
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> U1-17-CDR-1h
<400> 331

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

15 <210> 332
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U-17-CDR-2h
<400> 332

20 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 333
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> U1-17-CDR-3h
<400> 333

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

30 <210> 334
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-17-CDR-1 I

35 <400> 334
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

40 <210> 335
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-17-CDR-2I

ES 2 859 648 T3

<400> 335

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 336

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-17-CDR-3 I

<400> 336

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 337

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-18-CDR-1h

<400> 337

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 338

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-18-CDR-2h

<400> 338

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

<210> 339

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-18-CDR-3h

<400> 339

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

<210> 340

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-18-CDR-1 I

<400> 340

ES 2 859 648 T3

		Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Asp	Leu	Gly					
		1				5					10						
5	<210> 341																
	<211> 7																
	<212> PRT																
	<213> Artificial																
	<220>																
	<223> U1-18-CDR-2I																
	<400> 341																
		Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser									
		1				5											
10	<210> 342																
	<211> 9																
	<212> PRT																
	<213> Artificial																
	<220>																
15	<223> U1-18-CDR-3 I																
	<400> 342																
		Leu	Gln	His	Asn	Ser	Tyr	Pro	Trp	Thr							
		1				5											
20	<210> 343																
	<211> 12																
	<212> PRT																
	<213> Artificial																
	<220>																
	<223> U1-19-CDR-1h																
	<400> 343																
25		Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Trp	Ser				
		1				5					10						
	<210> 344																
	<211> 16																
	<212> PRT																
	<213> Artificial																
30	<220>																
	<223> U1-19-CDR-2h																
	<400> 344																
		Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser
		1				5					10				15		
35	<210> 345																
	<211> 12																
	<212> PRT																
	<213> Artificial																
	<220>																
	<223> U1-19-CDR-3h																
40	<400> 345																

ES 2 859 648 T3

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

<210> 346
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> U1-20-CDR-1h
 <400> 346

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 347
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 10
 <220>
 <223> U1-20-CDR-2h
 15
 <400> 347

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

<210> 348
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20
 <220>
 <223> U1-20-CDR-3h
 <400> 348

Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Gly
 1 5 10 15

Met Asp Val
 25
 <210> 349
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-20-CDR-1 I
 30
 <400> 349

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

<210> 350
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35
 <220>
 <223> U1-20-CDR-2I

<400> 350
 40

ES 2 859 648 T3

		Val	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr										
		1				5												
5	<210>	351																
	<211>	9																
	<212>	PRT																
	<213>	Artificial																
	<220>																	
	<223>	U1-20-CDR-3 I																
	<400>	351																
		Gln	Gln	Cys	Asp	Asn	Leu	Pro	Leu	Thr								
		1				5												
10	<210>	352																
	<211>	12																
	<212>	PRT																
	<213>	Artificial																
	<220>																	
15	<223>	U1-21-CDR-1h																
	<400>	352																
		Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Trp	Ser					
		1				5				10								
20	<210>	353																
	<211>	16																
	<212>	PRT																
	<213>	Artificial																
	<220>																	
	<223>	U1-21-CDR-2h																
	<400>	353																
25		Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	
		1				5				10					15			
30	<210>	354																
	<211>	12																
	<212>	PRT																
	<213>	Artificial																
	<220>																	
	<223>	U1-21-CDR-3h																
	<400>	354																
		Ala	Asp	Tyr	Asp	Phe	Trp	Ser	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr					
		1				5					10							
35	<210>	355																
	<211>	11																
	<212>	PRT																
	<213>	Artificial																
	<220>																	
	<223>	U1-21-CDR-1 I																
40	<400>	355																
		Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Arg	Asn	Asp	Leu	Gly						
		1				5					10							

ES 2 859 648 T3

<210> 356
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> U1-21-CDR-2I
 <400> 356
 Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
 1 5
 10 <210> 357
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-21-CDR-3 I
 15 <400> 357
 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 20 <210> 358
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-22-CDR-1h
 <400> 358
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 25 <210> 359
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> U1-22-CDR-2h
 <400> 359
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 35 <210> 360
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-22-CDR-3h
 <400> 360
 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 40 <210> 361
 <211> 11
 <212> PRT

ES 2 859 648 T3

<213> Artificial
 <220>
 <223> U1-22-CDR-1 I
 <400> 361
 5 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 <210> 362
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 10 <220>
 <223> U1-22-CDR-2I
 <400> 362
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn
 1 5
 15 <210> 363
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-22-CDR-3I
 20 <400> 363
 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 25 <210> 364
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-23-CDR-1h
 <400> 364
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 30 <210> 365
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35 <220>
 <223> U1-23-CDR-2h
 <400> 365
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 40 <210> 366
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-23-CDR-3h

ES 2 859 648 T3

<400> 366

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

<210> 367
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-23-CDR-1 I

<400> 367

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 368
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-23-CDR-2 I

<400> 368

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 369
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-23-CDR-3 I

<400> 369

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-24-CDR-1h

<400> 370

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 371
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-24-CDR-2h

<400> 371

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

ES 2 859 648 T3

<210> 372
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> U1-24-CDR-3h
 <400> 372
 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 10 <210> 373
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-24-CDR-1 I
 15 <400> 373
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 20 <210> 374
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-24-CDR-2I
 <400> 374
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 25 <210> 375
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> U1-24-CDR-3 I
 <400> 375
 Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 35 <210> 376
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-25-CDR-1h
 <400> 376
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 40 <210> 377
 <211> 16
 <212> PRT

ES 2 859 648 T3

<213> Artificial
 <220>
 <223> U1-25-CDR-2h
 <400> 377
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 5
 <210> 378
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 10
 <220>
 <223> U1-25-CDR-3h
 <400> 378
 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 15
 <210> 379
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-25-CDR-1 I
 20
 <400> 379
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 25
 <210> 380
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-25-CDR-2I
 <400> 380
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn
 1 5
 30
 <210> 381
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-25-CDR-3 I
 35
 <400> 381
 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 40
 <210> 382
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>

ES 2 859 648 T3

<223> U1-26-CDR-1h
 <400> 382
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 5 <210> 383
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-26-CDR-2h
 10 <400> 383
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 <210> 384
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-26-CDR-3h
 <400> 384
 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe
 1 5 10
 20 <210> 385
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 25 <223> U1-26-CDR-1 I
 <400> 385
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 <210> 386
 <211> 7
 <212> PRT
 30 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-26-CDR-2I
 <400> 386
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 35 <210> 387
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 40 <223> U1-26-CDR-3 I
 <400> 387

ES 2 859 648 T3

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 388
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

5
 <220>
 <223> U1-27-CDR-1h
 <400> 388

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

10
 <210> 389
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

15
 <220>
 <223> U1-27-CDR-2h
 <400> 389

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

20
 <210> 390
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-27-CDR-3h
 <400> 390

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

25
 <210> 391
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

30
 <220>
 <223> U1-27-CDR-1 I
 <400> 391

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10

35
 <210> 392
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-27-CDR-2I
 <400> 392

40
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

ES 2 859 648 T3

<210> 393
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> U1-27-CDR-3 I
 <400> 393
 Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 10 <210> 394
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-28-CDR-1h
 15 <400> 394
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 20 <210> 395
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-28-CDR-2h
 <400> 395
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 25 <210> 396
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 30 <223> U1-28-CDR-1 I
 <400> 396
 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Ser
 1 5 10
 35 <210> 397
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-28-CDR-1 I
 <400> 397
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 40 <210> 398
 <211> 7
 <212> PRT

ES 2 859 648 T3

<213> Artificial
 <220>
 <223> U1-28-CDR-2I
 <400> 398
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 5
 <210> 399
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 10
 <220>
 <223> U1-28-CDR-3I
 <400> 399
 Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 15
 <210> 400
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-29-CDR-1h
 20
 <400> 400
 Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Asp Met His
 1 5 10
 25
 <210> 401
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-29-CDR-2h
 <400> 401
 Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 30
 <210> 402
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 35
 <223> U1-29-CDR-3h
 <400> 402
 Asp Arg Leu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Glu Asp Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15
 Val

ES 2 859 648 T3

[illegible]

ES 2 859 648 T3

<220>
 <223> U1-30-CDR-3h
 <400> 408
 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 5 <210> 409
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 10 <220>
 <223> U1-30-CDR-1 I
 <400> 409
 Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 15 <210> 410
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-30-CDR-2I
 <400> 410
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 20 <210> 411
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25 <220>
 <223> U1-30-CDR-3 I
 <400> 411
 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 30 <210> 412
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-31-CDR-1h
 35 <400> 412
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10
 40 <210> 413
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-31-CDR-2h

ES 2 859 648 T3

<400> 413

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 414

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-31-CDR-3h

<400> 414

Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 415

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-31-CDR-1 I

<400> 415

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

<210> 416

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-31-CDR-2I

<400> 416

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 417

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-31-CDR-3 I

<400> 417

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 418

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-32-CDR-1h

ES 2 859 648 T3

<400> 418
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

5
 <210> 419
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-32-CDR-2h

10
 <400> 419
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

15
 <210> 420
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-32-CDR-3h

20
 <400> 420
 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

25
 <210> 421
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-32-CDR-1 I

30
 <400> 421
 Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10

35
 <210> 422
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-32-CDR-2I

40
 <400> 422
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

40
 <210> 423
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-32-CDR-3 I

ES 2 859 648 T3

<400> 423

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 424
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-33-CDR-1h

<400> 424

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 425
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-33-CDR-2h

<400> 425

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

<210> 426
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-33-CDR-3h

<400> 426

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Cys
1 5 10

<210> 427
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-33-CDR-1 I

<400> 427

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asp Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 428
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-33-CDR-2I

<400> 428

ES 2 859 648 T3

		Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser
		1 5
5	<210> 429	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U1-33-CDR-3 I	
	<400> 429	
		Leu Gln His His Ser Tyr Pro Trp Thr
		1 5
10	<210> 430	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
15	<223> U1-34-CDR-1h	
	<400> 430	
		Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
		1 5 10
20	<210> 431	
	<211> 17	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U1-34-CDR-2h	
	<400> 431	
		Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
		1 5 10 15
25	Gly	
	<210> 432	
	<211> 13	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
30	<220>	
	<223> U1-34-CDR-3h	
	<400> 432	
		Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr
		1 5 10
35	<210> 433	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> U1-34-CDR-1 I	
40	<400> 433	

ES 2 859 648 T3

[illegible]

ES 2 859 648 T3

		Glu	Arg	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Asp	Asp	Pro	Asp	Gly	Phe	Asp	Ile
		1				5					10				
5		<210> 439													
		<211> 11													
		<212> PRT													
		<213> Artificial													
		<220>													
		<223> U1-35-CDR-1 I													
		<400> 439													
			Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu	Ser		
			1				5					10			
10		<210> 440													
		<211> 7													
		<212> PRT													
		<213> Artificial													
		<220>													
15		<223> U1-35-CDR-2I													
		<400> 440													
				Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr					
				1				5							
20		<210> 441													
		<211> 9													
		<212> PRT													
		<213> Artificial													
		<220>													
		<223> U1-35-CDR-3 I													
		<400> 441													
			Gln	Gln	Tyr	Asp	Asn	Pro	Pro	Cys	Ser				
			1				5								
25		<210> 442													
		<211> 12													
		<212> PRT													
		<213> Artificial													
		<220>													
30		<223> U1-36-CDR-1h													
		<400> 442													
			Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Trp	Ser	
			1				5					10			
35		<210> 443													
		<211> 16													
		<212> PRT													
		<213> Artificial													
		<220>													
		<223> U1-36-CDR-2h													
40		<400> 443													

ES 2 859 648 T3

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

5

<210> 444
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-36-CDR-3h
 <400> 444

		Ala	Asp	Tyr	Asp	Phe	Trp	Ser	Gly	His	Phe	Asp	Tyr
		1				5					10		

10

<210> 445
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

15

<220>
 <223> U1-36-CDR-11
 <400> 445

		Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Asp	Leu	Gly
		1				5					10	

20

<210> 446
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-36-CDR-2I
 <400> 446

		Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
		1				5		

25

<210> 447
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

30

<220>
 <223> U1-36-CDR-3 I
 <400> 447

		Leu	Gln	His	Asn	Ser	Tyr	Pro	Trp	Thr
		1				5				

35

<210> 448
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-37-CDR-1h
 <400> 448

		Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Gly	Ile	Ser
		1				5					10

40

ES 2 859 648 T3

<210> 449
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> U1-37-CDR-2h
 <400> 449
 Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15
 Gly
 10 <210> 450
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-37-CDR-3h
 15 <400> 450
 Asp Pro His Asp Tyr Ser Asn Tyr Glu Ala Phe Asp Phe
 1 5 10
 <210> 451
 <211> 11
 <212> PRT
 20 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-37-CDR-11
 <400> 451
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10
 25 <210> 452
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> U1-37-CDR-21
 <400> 452
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 35 <210> 453
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-37-CDR-31
 <400> 453
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
 1 5
 40

ES 2 859 648 T3

<210> 454
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> U1-38-CDR-1h
 <400> 454
 Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly Val Gly
 1 5 10
 10 <210> 455
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-38-CDR-2h
 15 <400> 455
 Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 20 <210> 456
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-38-CDR-3h
 <400> 456
 Arg Asp Glu Val Arg Gly Phe Asp Tyr
 1 5
 25 <210> 457
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 30 <223> U1-38-CDR-1 l
 <400> 457
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15
 35 <210> 458
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-38-CDR-2l
 <400> 458
 Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser
 1 5
 40 <210> 459
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial
 <220>
 <223> U1-38-CDR-3 I
 <400> 459
 5 Met Gln Gly Ala His Trp Pro Ile Thr
 1 5
 <210> 460
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 10 <220>
 <223> U1-39-CDR-1h
 <400> 460
 Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser
 1 5 10
 15 <210> 461
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-39-CDR-2h
 20 <400> 461
 Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15
 25 <210> 462
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-39-CDR-3h
 <400> 462
 Gly Gln Trp Leu Asp Val
 1 5
 30 <210> 463
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 35 <223> U1-39-CDR-1 I
 <400> 463
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1 5 10 15
 40 <210> 464
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>

ES 2 859 648 T3

<223> U1-39-CDR-2I

<400> 464

Leu Gly Phe His Arg Ala Ser
1 5

5 <210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-39-CDR-3 I

10 <400> 465

Arg Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

15 <210> 466
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-40-CDR-1h

<400> 466

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

20 <210> 467
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> U1-40-CDR-2h

<400> 467

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

30 <210> 468
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-40-CDR-3h

<400> 468

35 Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 469
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> U1-40-CDR-1 I

<400> 469

ES 2 859 648 T3

	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
	1 5 10 15
5	<210> 470 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> U1-40-CDR-2I <400> 470
	Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
	1 5
10	<210> 471 <211> 9 <212> PRT <213> Artificial
15	<220> <223> U1-40-CDR-3 I <400> 471
	Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
	1 5
20	<210> 472 <211> 12 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> U1-41-CDR-1h <400> 472
	Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
	1 5 10
25	<210> 473 <211> 16 <212> PRT <213> Artificial
30	<220> <223> U1-41-CDR-2h <400> 473
	Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
	1 5 10 15
35	<210> 474 <211> 15 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> U1-41-CDR-3h
40	<400> 474

ES 2 859 648 T3

	Asp	Arg	Glu	Leu	Glu	Gly	Tyr	Ser	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Val	Asp	Val
	1				5					10					15

5

<210> 475
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-41-CDR-1 I

<400> 475

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

10

<210> 476
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

15

<220>
 <223> U1-41-CDR-2 I

<400> 476

	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
	1				5		

20

<210> 477
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-41-CDR-3 I

<400> 477

	Gln	Gln	Asn	Asn	Ser	Leu	Pro	Ile	Thr
	1				5				

25

<210> 478
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

30

<220>
 <223> U1-42-CDR-1h

<400> 478

	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Ile	Gly
	1				5					10

35

<210> 479
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-42-CDR-2h

40

<400> 479

ES 2 859 648 T3

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

Gly

<210> 480
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> U1-42-CDR-3h

<400> 480

His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr
1 5

10

<210> 481
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

15

<220>
<223> U1-42-CDR-1 I

<400> 481

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

20

<210> 482
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-42-CDR-2I

<400> 482

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

25

<210> 483
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

30

<220>
<223> U1-42-CDR-3 I

<400> 483

Gln Gln Ser Asn Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

35

<210> 484
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-43-CDR-1h

ES 2 859 648 T3

<400> 484
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 485
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-43-CDR-2h

<400> 485
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
 1 5 10 15

<210> 486
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-43-CDR-3h

<400> 486
 Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln Gly Met Asp
 1 5 10 15

Val

<210> 487
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-43-CDR-1 I

<400> 487
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu His
 1 5 10

<210> 488
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-43-CDR-2I

<400> 488
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 489
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-43-CDR-3 I

ES 2 859 648 T3

<400> 489
 Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu Thr
 1 5

 <210> 490
 <211> 10
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-44-CDR-1h

 <400> 490
 Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
 1 5 10
 10

 <210> 491
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

 15 <220>
 <223> U1-44-CDR-2h

 <400> 491
 Ile Ile Trp Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15

 Gly

 <210> 492
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-44-CDR-3h

 25 <400> 492
 His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr
 1 5

 <210> 493
 <211> 11
 30 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-44-CDR-1 I

 <400> 493
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

 35 <210> 494
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 40 <223> U1-44-CDR-2I

ES 2 859 648 T3

<400> 494

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 495

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-44-CDR-3 I

<400> 495

Gln Gln Ser Ile Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

10

<210> 496

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> U1-45-CDR-1h

<400> 496

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn
1 5 10

20

<210> 497

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-45-CDR-2h

25

<400> 497

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 498

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

<223> U1-45-CDR-3h

<400> 498

Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Asp Tyr Ser Tyr Tyr Glu Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

35

<210> 499

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

ES 2 859 648 T3

<223> U1-45-CDR-1 I
 <400> 499
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

 5 <210> 500
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-45-CDR-2I
 10 <400> 500
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

 <210> 501
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-45-CDR-3 I

 <400> 501
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
 1 5

 20 <210> 502
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 25 <223> U1-46-CDR-1h

 <400> 502
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
 1 5 10

 <210> 503
 <211> 18
 <212> PRT
 30 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-46-CDR-2h

 <400> 503
 Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15

 Lys Ser
 35

 <210> 504
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 859 648 T3

<220>

<223> U1-46-CDR-3h

<400> 504

Asp Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

5 <210> 505
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> U1-47-CDR-1h
<400> 505

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

15 <210> 506
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-47-CDR-2h

<400> 506

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

20 Lys Ser

<210> 507
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> U1-47-CDR-3h
<400> 507

Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

30 <210> 508
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-47-CDR-1 I

35 <400> 508

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

<210> 509
<211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-47-CDR-2I

 5 <400> 509

 Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5

 <210> 510
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-47-CDR-3 I

 <400> 510

 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
 1 5

 15 <210> 511
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 20 <223> U1-48-CDR-1h

 <400> 511

 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

 <210> 512
 <211> 16
 25 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-48-CDR-2h

 <400> 512

 His Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 30

 <210> 513
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

 35 <220>
 <223> U1-48-CDR-3h

 <400> 513

 Glu Ala Ile Phe Gly Val Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

 40 <210> 514
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 859 648 T3

<220>

<223> U1-49-CDR-1h

<400> 514

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5 10

5 <210> 515

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> U1-49-CDR-2h

<400> 515

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

Gly

<210> 516

<211> 17

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-49-CDR-3h

<400> 516

Gly Gly Arg Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

20

<210> 517

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

25 <223> U1-49-CDR-1l

<400> 517

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 518

30 <211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-49-CDR-2l

35 <400> 518

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 519

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> U1-49-CDR-3 I
 <400> 519

 Met Gln Ser Met Gln Leu Pro Ile Thr
 1 5

 <210> 520
 <211> 12
 10 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-50-CDR-1h
 <400> 520
 Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 15

 <210> 521
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20
 <220>
 <223> U1-50-CDR-2h
 <400> 521
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 25
 <210> 522
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-50-CDR-3h
 30 <400> 522
 Gly Gly Asp Ser Asn Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15

 Val

 <210> 523
 <211> 11
 35 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-50-CDR-1 I
 <400> 523
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu His
 1 5 10
 40
 <210> 524

ES 2 859 648 T3

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

 5 <220>
 <223> U1-50-CDR-2I
 <400> 524

 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

 10 <210> 525
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-50-CDR-3 I
 <400> 525

 Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Ile Thr
 1 5
 15

 <210> 526
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 20 <220>
 <223> U1-51-CDR-1h
 <400> 526

 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

 25 <210> 527
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-51-CDR-2h
 30 <400> 527

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

 35 <210> 528
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-51-CDR-3h
 <400> 528

ES 2 859 648 T3

Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Ala
1 5 10 15

Met Asp Val

5 <210> 529
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-51-CDR-1 I

<400> 529

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

10 <210> 530
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> U1-51-CDR-2 I

<400> 530

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

20 <210> 531
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-51-CDR-3 I

<400> 531

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr
1 5

25 <210> 532
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> U1-52-CDR-1 h

<400> 532

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

35 <210> 533
<211> 16
<212> PRT

ES 2 859 648 T3

<213> Artificial
 <220>
 <223> U1-52-CDR-2h
 <400> 533
 Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 5
 <210> 534
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial
 10
 <220>
 <223> U1-52-CDR-3h
 <400> 534
 Gly Gly Thr Gly Thr Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15
 15
 <210> 535
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-52-CDR-1 I
 20
 <400> 535
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10
 25
 <210> 536
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-52-CDR-2I
 <400> 536
 Gly Ala Ser Ser Trp Ala Thr
 1 5
 30
 <210> 537
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-52-CDR-3 I
 35
 <400> 537
 Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
 1 5
 40
 <210> 538
 <211> 10
 <212> PRT

ES 2 859 648 T3

<213> Artificial
 <220>
 <223> U1-53-CDR-1h
 <400> 538
 Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn
 1 5 10
 5
 <210> 539
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial
 10
 <220>
 <223> U1-53-CDR-2h
 <400> 539
 Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 15
 <210> 540
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-53-CDR-3h
 20
 <400> 540
 Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 541
 <211> 11
 <212> PRT
 25
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-53-CDR-1 I
 <400> 541
 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10
 30
 <210> 542
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 35
 <223> U1-53-CDR-2I
 <400> 542
 Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 1 5
 <210> 543
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-53-CDR-3 I

 5 <400> 543

 Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile Thr
 1 5

 <210> 544
 <211> 12
 <212> PRT
 10 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-55.1-CDR-1h

 <400> 544

 Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
 1 5 10

 15 <210> 545
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 20 <223> U1-55.1-CDR-2h

 <400> 545

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

 25 <210> 546
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-55.1-CDR-3h

 <400> 546

 Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

 30

 <210> 547
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

 35 <220>
 <223> U1-55-CDR-1 I

 <400> 547

 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp
 1 5 10 15

 40 <210> 548
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 859 648 T3

<220>
 <223> U1-55-CDR-2I
 <400> 548
 Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5
 5 <210> 549
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-55-CDR-3 I
 10 <400> 549
 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
 1 5
 15 <210> 550
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-57.1-CDR-1I
 <400> 550
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp
 1 5 10 15
 20 <210> 551
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25 <220>
 <223> U1-57.1-CDR-2I
 <400> 551
 Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5
 30 <210> 552
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-57.1-CDR-3 I
 35 <400> 552
 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
 1 5
 40 <210> 553
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> UI-57_CDR-1h

ES 2 859 648 T3

<400> 553

	Gly	Gly	Ser	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Asn
	1				5					10		

<210> 554
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> UI-57_CDR-2h

<400> 554

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

<210> 555
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-57_CDR-3h

<400> 555

	Asp	Arg	Glu	Leu	Glu	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
	1				5					10					15

<210> 556
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-58-CDR-1h

<400> 556

	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Met	His
	1				5					10

<210> 557
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-58-CDR-2h

<400> 557

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

Gly

<210> 558
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-58-CDR-3h

ES 2 859 648 T3

<400> 558
 Ala Ala Arg Leu Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

5
 <210> 559
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-58-CDR-1 I

10
 <400> 559
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

15
 <210> 560
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-58-CDR-2 I

20
 <400> 560
 Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser
 1 5

25
 <210> 561
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-58-CDR-3 I

30
 <400> 561
 Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
 1 5

35
 <210> 562
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> U1-59-CDR-1h

40
 <400> 562
 Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

35
 <210> 563
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

40
 <220>
 <223> U1-59-CDR-2h

<400> 563

ES 2 859 648 T3

[illegible]

ES 2 859 648 T3

<220>
 <223> U1-61.1-CDR-1h
 <400> 568
 Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

5 <210> 569
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> U1-61.1-CDR-2h
 <400> 569
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

15 <210> 570
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-61.1-CDR-3h
 <400> 570
 Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

20 <210> 571
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> U1-61.1-CDR-1 I
 <400> 571
 Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

30 <210> 572
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> U1-61.1-CDR-2I
 <400> 572
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly
 1 5

35 <210> 573
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> U1-61.1-CDR-3 I

ES 2 859 648 T3

<400> 573

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 574
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-61-CDR-1h

<400> 574

Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 575
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-61-CDR-2h

<400> 575

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

<210> 576
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-61-CDR-3h

<400> 576

Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 577
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-62-CDR-1h

<400> 577

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 578
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-62-CDR-2h

<400> 578

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

Gly

<210> 579
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-62-CDR-3h

<400> 579

Gln Met Ala Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 580
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-62-CDR-1 I

<400> 580

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ile Ser Ile Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 581
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-62-CDR-2I

<400> 581

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 582
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-62-CDR-3 I

<400> 582

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Ser
1 5

<210> 583
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo

ES 2 859 648 T3

<400> 583

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

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

Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile

ES 2 859 648 T3

35	40	45																	
Gly	Glu	Ile	Asn	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys				
50						55					60								
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Glu	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu				
65					70					75					80				
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala				
				85					90					95					
Arg	Asp	Lys	Trp	Thr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu				
			100					105					110						
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu				
		115						120					125						
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys				
		130						135					140						
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser				
145					150					155				160					
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser				
				165					170					175					
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser				
			180					185					190						
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn				
		195					200					205							
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His				
		210				215						220							
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val				
225					230					235					240				
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr				
				245					250					255					
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu				
			260					265					270						
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys				
		275					280					285							

ES 2 859 648 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 584

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Anticuerpo

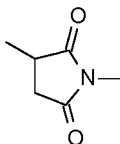
<400> 584

ES 2 859 648 T3

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

Cc1cc2c3c4c1cnc5c4cnc6c5cnc6N)c7c2c(cnc7C)C(=O)O[C@H](C)C(=O)O
$$-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)_{n^1}-L^a-(CH_2)_{n^2}-C(=O)-o-L^1-L^2-L^P-$$

-(Succinimid-3-il-N)- tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:

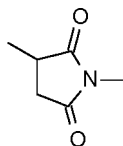


2. El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el resto de estructura del engarce de fármaco en el cual un fármaco está conectado a $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ o $-L^1-L^2-L^P-$ es una estructura de engarce de fármaco seleccionada entre el siguiente grupo:

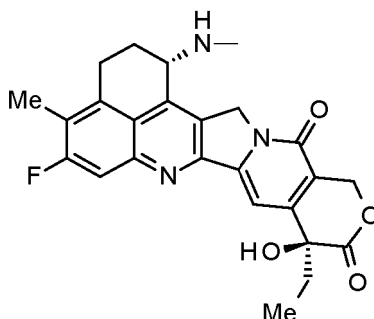
- (Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-D X),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(N H-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(= O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂C H₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂ -C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂ CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-C H₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂ -C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂ -C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂ -O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂ -O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

-(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX);

5 en las que, -(Succinimid-3-il-N)- tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



la cual está conectada al anticuerpo anti-HER3 en la posición 3 del mismo y está conectada a un grupo metileno en la estructura de engarce que contiene esta estructura en el átomo de nitrógeno en la posición 1, -(NH-DX) representa un grupo representado por la siguiente fórmula, siendo el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 una posición de conexión,



-GGFG- representa un residuo tetrapéptido de -Gly-Gly-Phe-Gly- y -DGGFG- representa un residuo pentapéptido de -Asp-Gly-Gly-Phe-Gly-.

15 3. El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con la reivindicación 2, en el que un resto de estructura de engarce de fármaco es una estructura de engarce de fármaco seleccionada entre el siguiente grupo:

-(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 20 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),
 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

4. El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la estructura fármaco-engarce es:

-(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

25 5. El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la estructura fármaco-engarce es:

-(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

6. El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la estructura fármaco-engarce es:

30 -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX).

7. El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la estructura fármaco-engarce es:

-(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX).

35 8. El conjugado de anticuerpo y fármaco de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la estructura fármaco-engarce es: -(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

9. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el anticuerpo anti-HER3 comprende la CDRH1 a CDRH3 y CDRL1 a CDRL3 de U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 o U1-9 en las cadenas pesada y ligera, respectivamente.

10. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el anticuerpo anti-HER3 comprende la región variable de la cadena pesada y la cadena variable de la cadena ligera de U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 o U1-9 sobre las cadenas pesada y ligera, respectivamente.
- 5 11. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el anticuerpo anti-HER3 comprende las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 42 y 44, SEQ ID NO: 54 y 56, SEQ ID NO: 70 y 72, SEQ ID NO: 92 y 94 o, SEQ ID NO: 96 y 98, en las cadenas pesada y ligera, respectivamente.
- 10 12. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el anticuerpo anti-HER3 comprende las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 583 y 584 en las cadenas pesada y ligera, respectivamente.
13. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el anticuerpo anti-HER3 carece de un resto de lisina en el extremo carboxilo de la cadena pesada.
14. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el número promedio de unidades de la estructura de enlazador de fármaco seleccionada conjugada por anticuerpo está en un intervalo de 2 a 8.
- 15 15. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el número promedio de unidades de la estructura de enlazador de fármaco seleccionada conjugada por anticuerpo está en un intervalo de 3 a 8.
16. Un medicamento antitumoral y/o medicamento anticáncer que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, una sal del mismo o un hidrato del mismo.
- 20 17. El medicamento antitumoral y/o el medicamento anticáncer de acuerdo con la reivindicación 16, para su uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y
- 25 cuello, cáncer de esófago, cáncer epidermoide, cáncer peritoneal, glioblastoma multiforme adulto, cáncer hepático, carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de colon y recto, cáncer endometrial, cáncer de útero, cáncer de las glándulas salivales, cáncer renal, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma de ano o cáncer de pene.
18. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, una sal del mismo o un hidrato del mismo como un principio activo y un ingrediente de formulación farmacéuticamente aceptable.
- 30 19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, para su uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer epidermoide, cáncer peritoneal, glioblastoma multiforme adulto, cáncer hepático, carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de colon y recto, cáncer endometrial, cáncer de útero, cáncer de las glándulas salivales, cáncer renal, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma de ano o cáncer de pene.
- 35

[Fig. 1]

Secuencia de aminoácidos de longitud completa de la cadena pesada del anticuerpo humano anti-HER3 U1-59 (SEQ ID NO: 583)

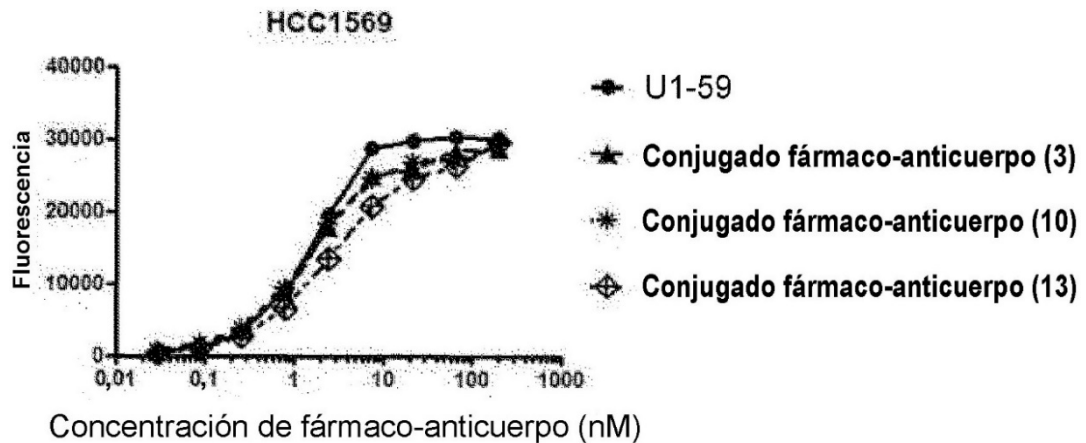
Q V Q L Q Q W G A G L L K P S E T L S L T C A V Y G G S F S G Y Y W S W
I R Q P P G K G L E W I G E I N H S G S T N Y N P S L K S R V T I S V E
T S K N Q F S L K L S S V T A A D T A V Y Y C A R D K W T W Y F D L W G
R G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C
L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y
S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E
P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M
I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K
T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S
N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K
N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P
V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L
H N H Y T Q K S L S L S P G K

[Fig. 2]

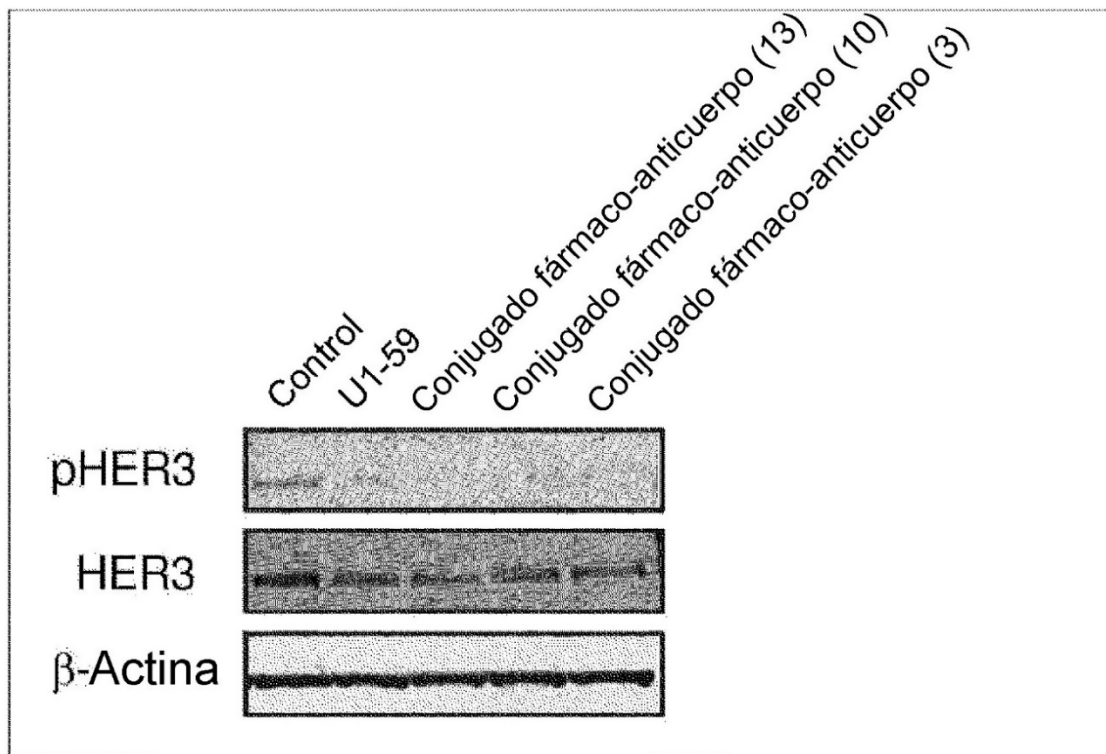
Secuencia de aminoácidos de longitud completa de la cadena ligera del anticuerpo humano anti-HER3 U1-59 (SEQ ID NO: 583)

D I E M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C R S S Q S V L Y S S S N R
N Y L A W Y Q Q N P G Q P P K L L I Y W A S T R E S G V P D R F S G S G
S G T D F T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q Y Y S T P R T F G Q G T
K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N
F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S
L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S E N
R G E C

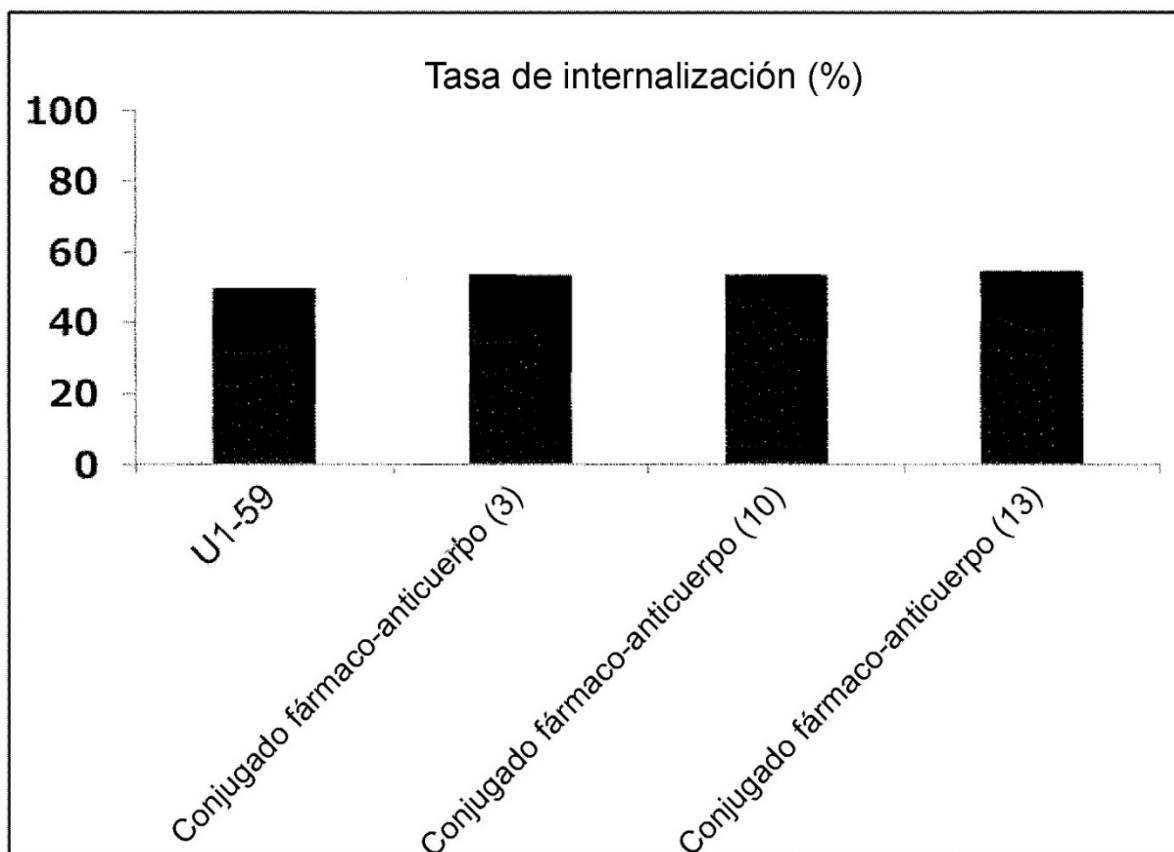
[Fig. 3]



[Fig. 4]

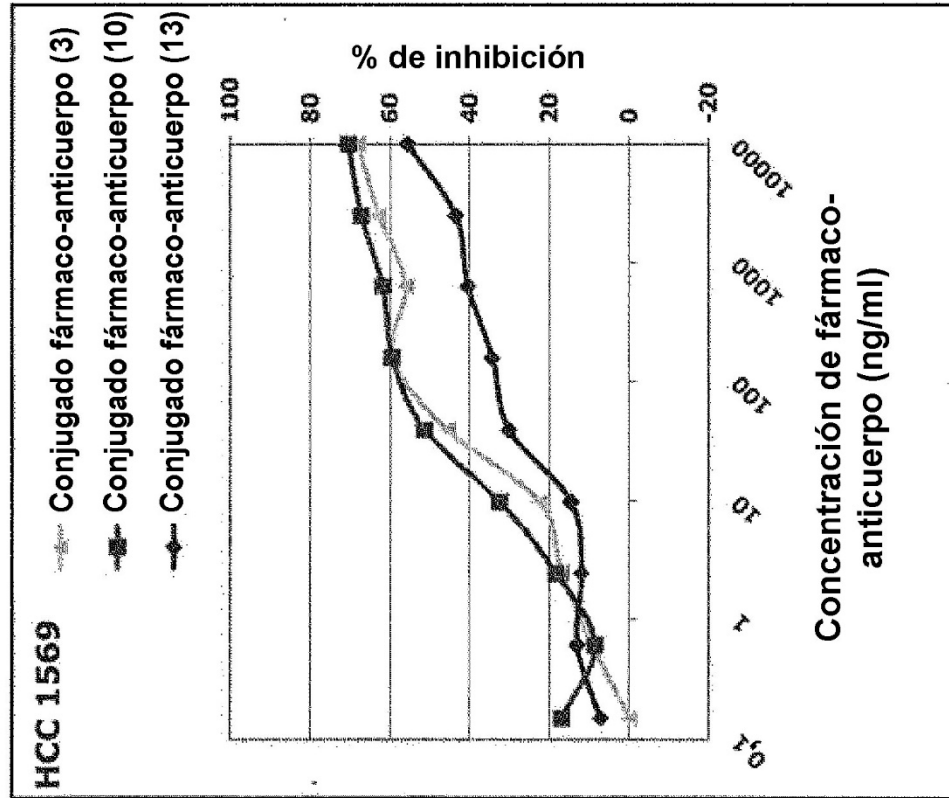


[Fig. 5]

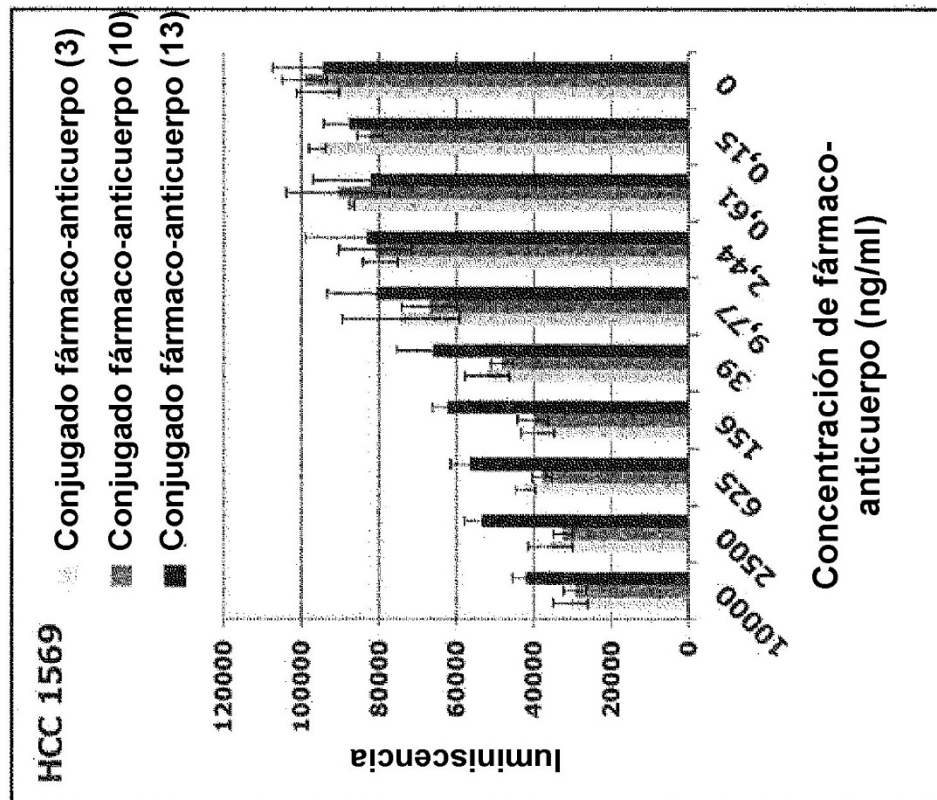


[Fig. 6]

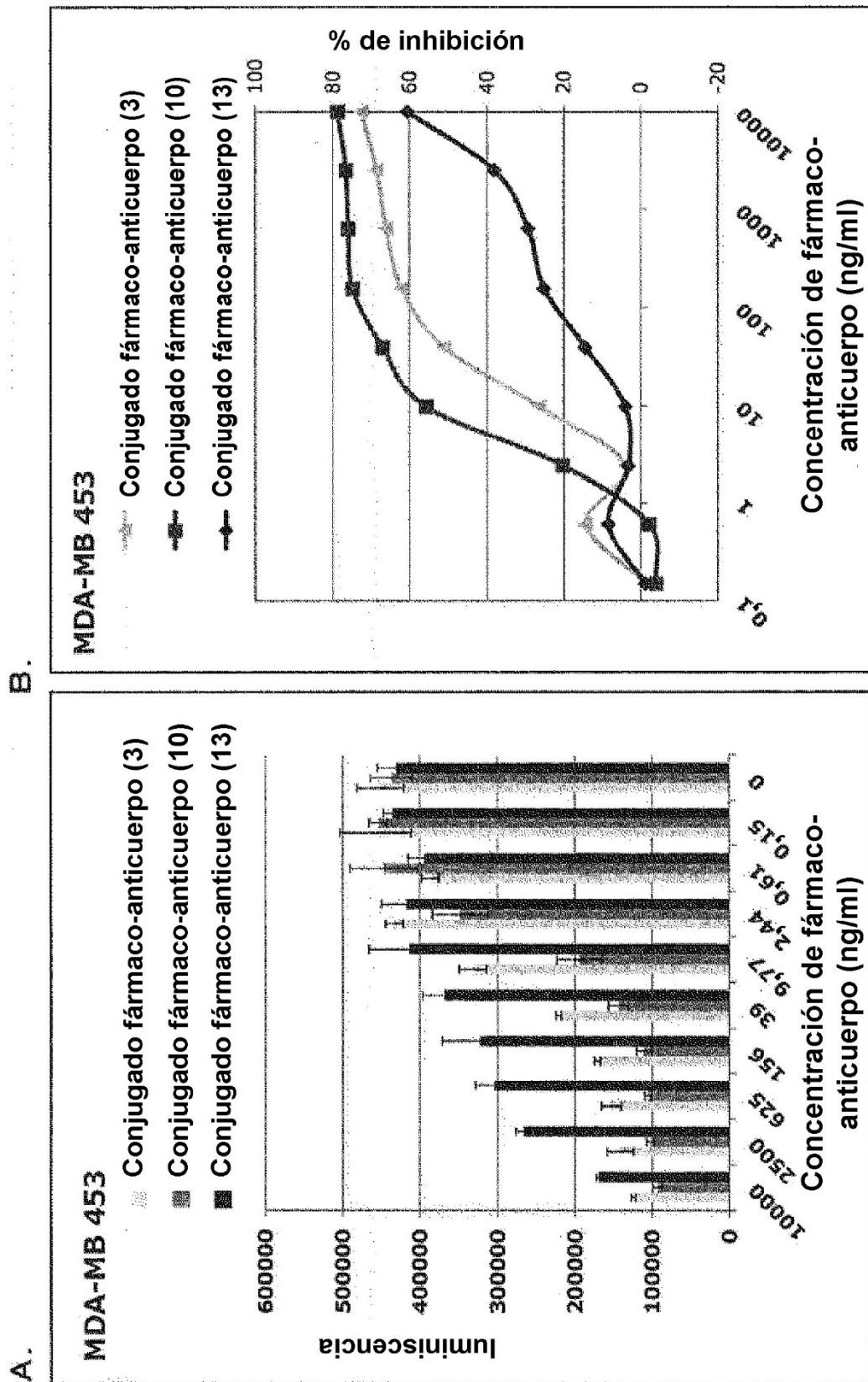
B.



A.

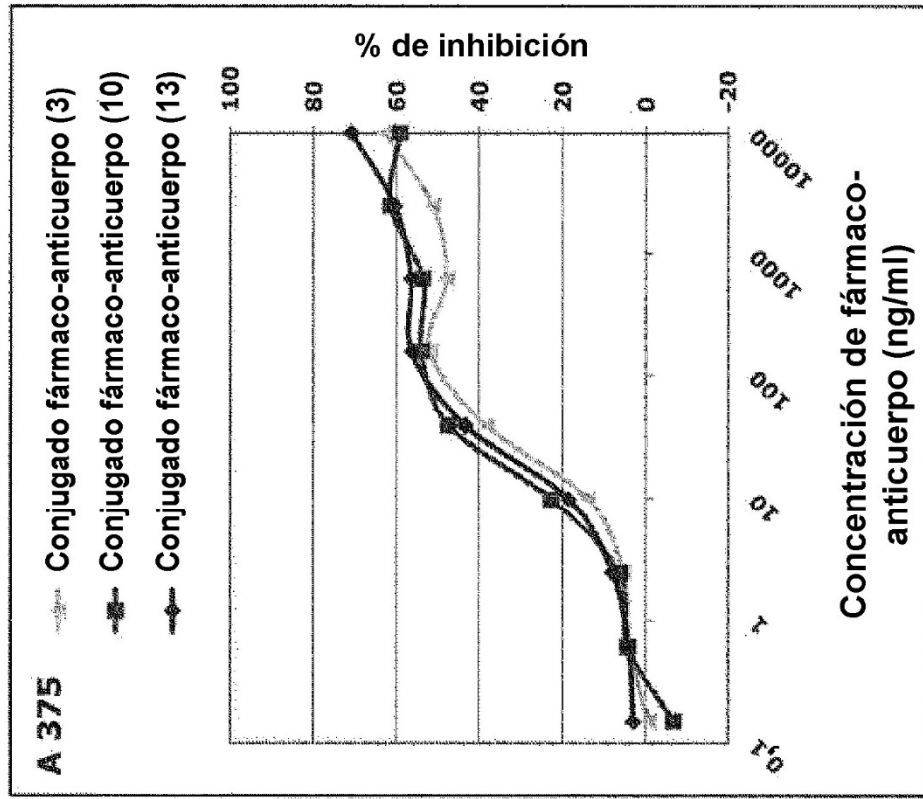


[Fig. 7]

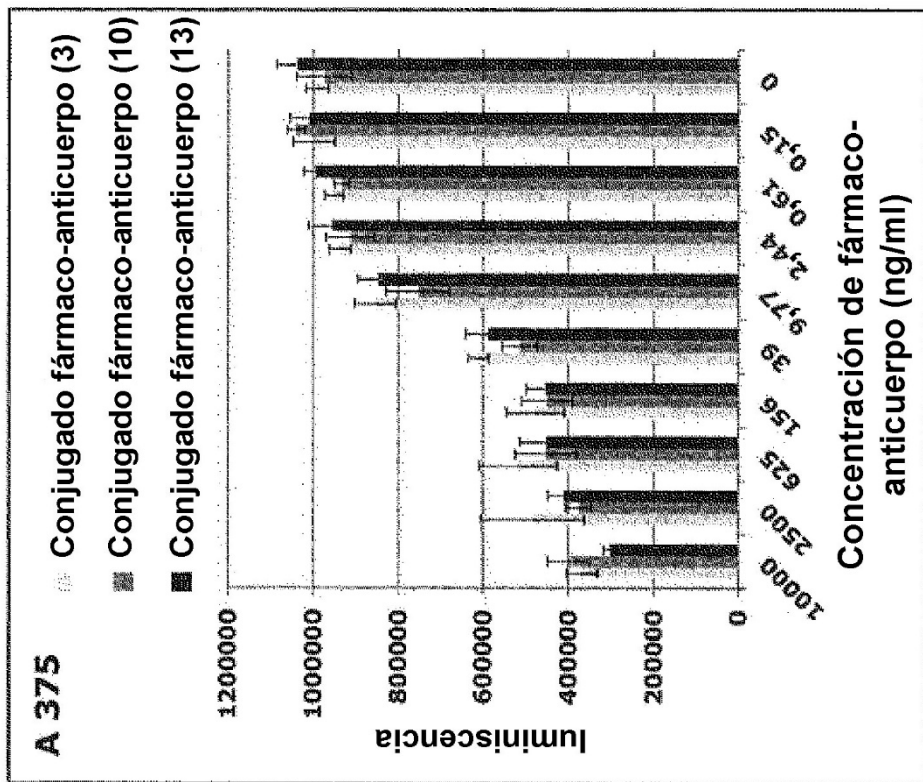


[Fig. 8]

B.

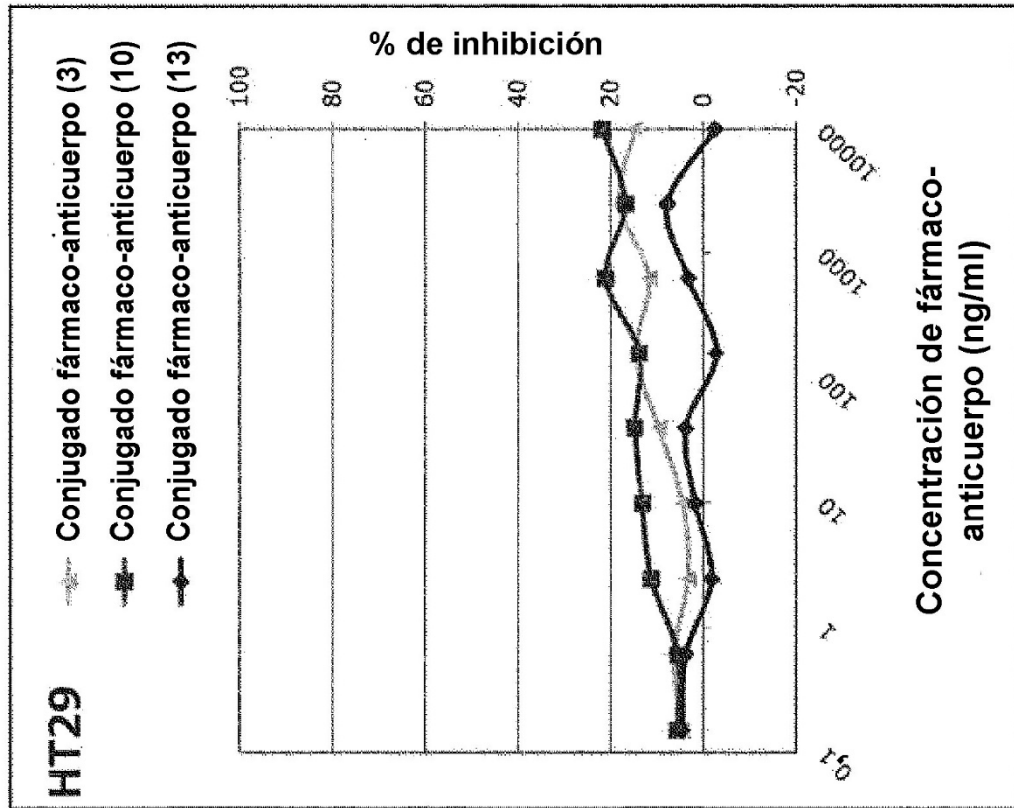


A.

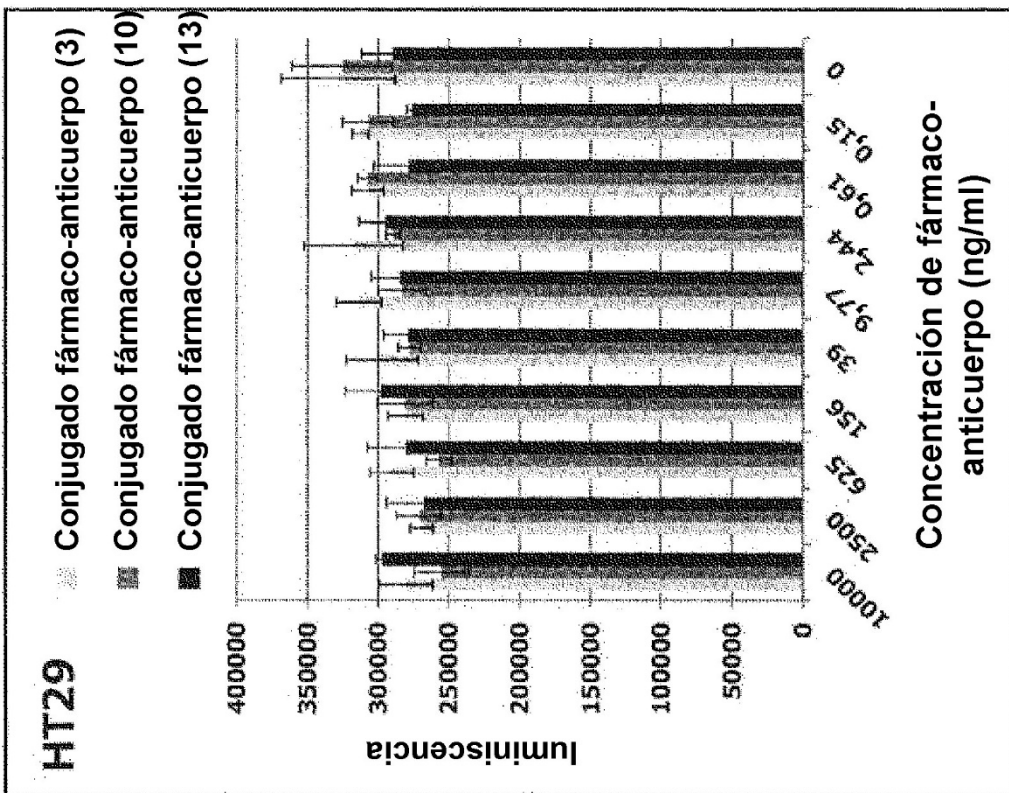


[Fig. 9]

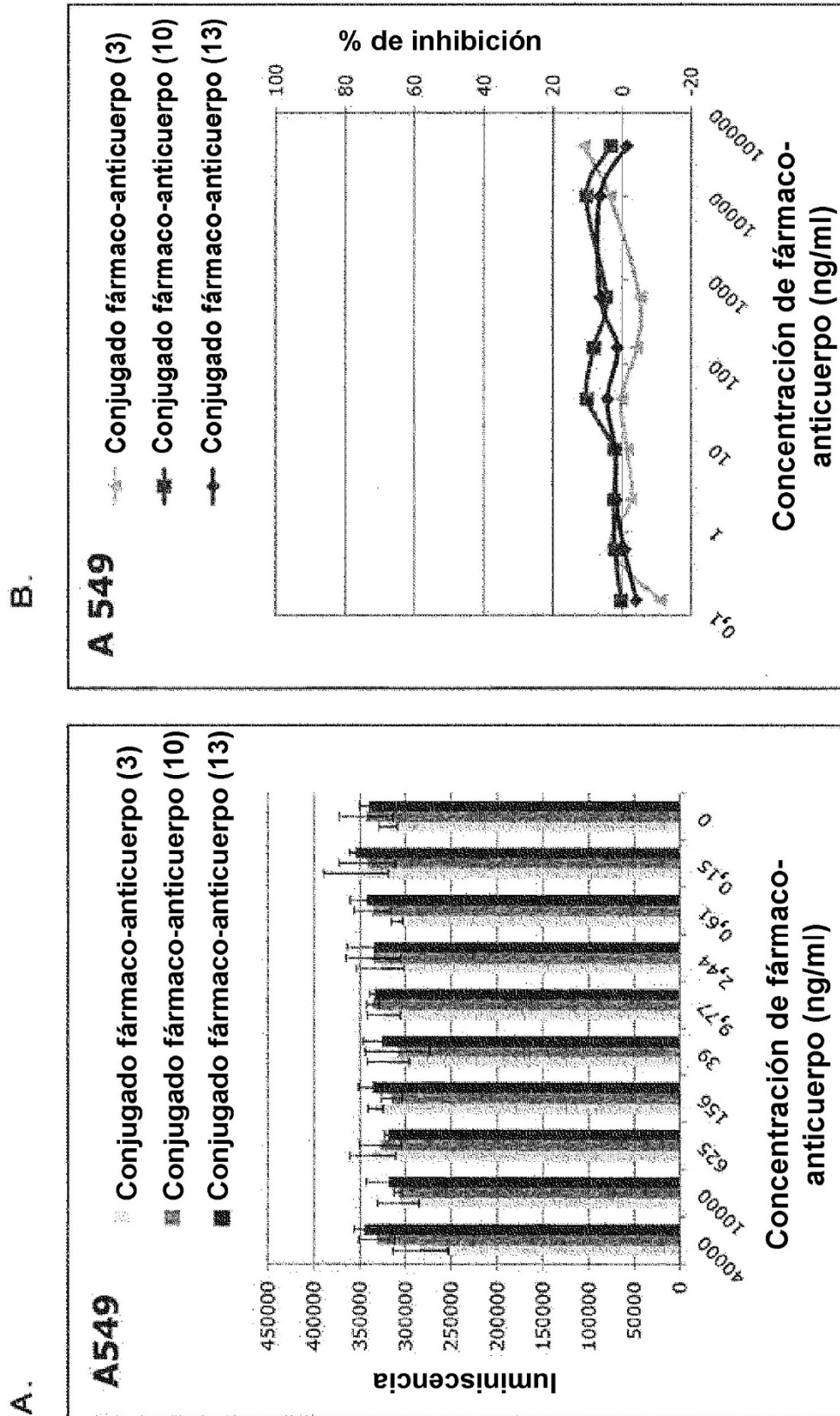
B.



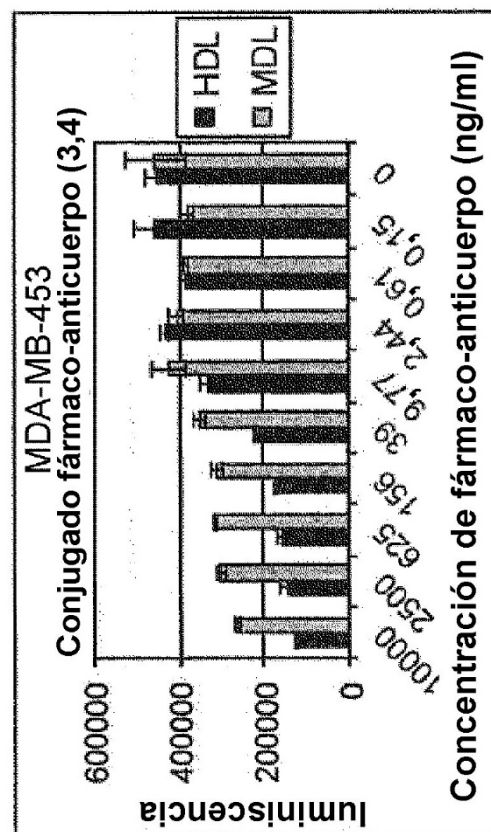
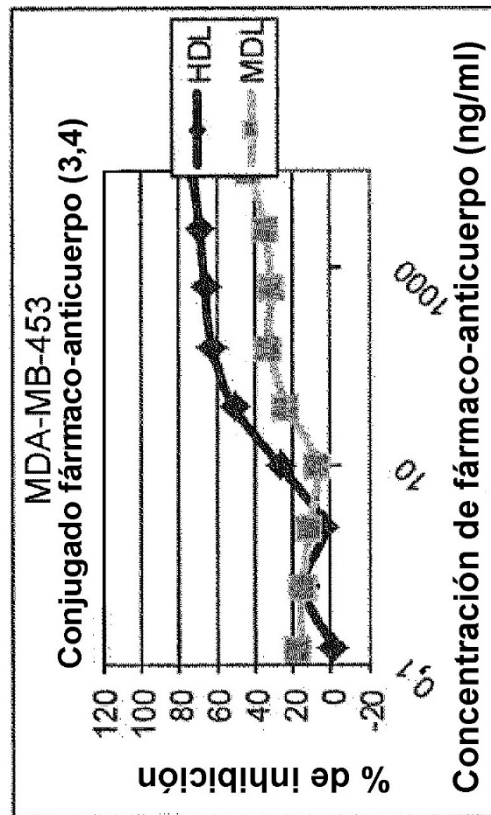
A.



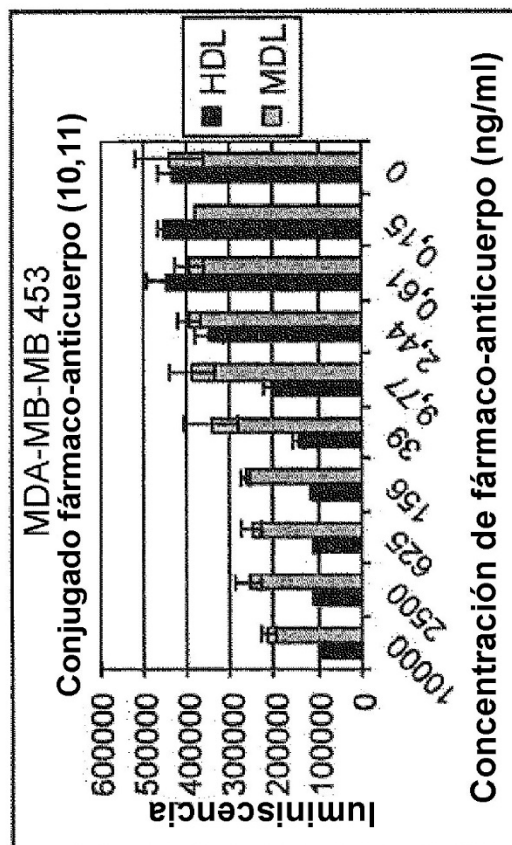
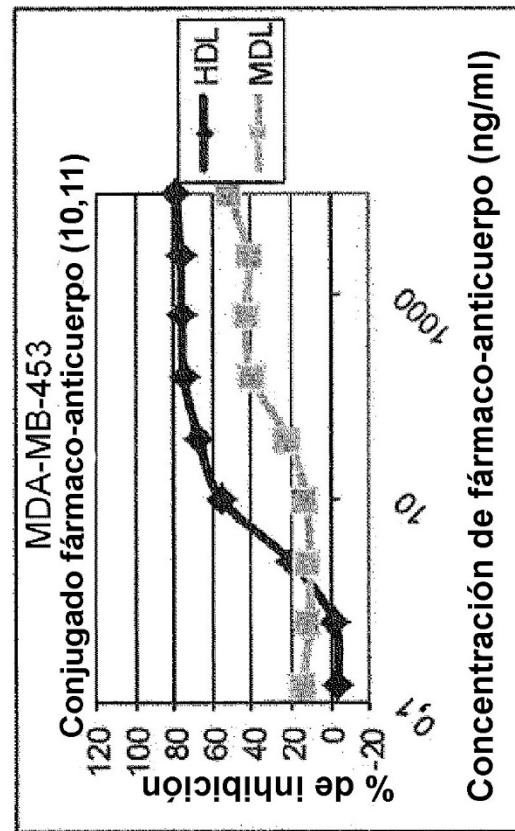
[Fig. 10]



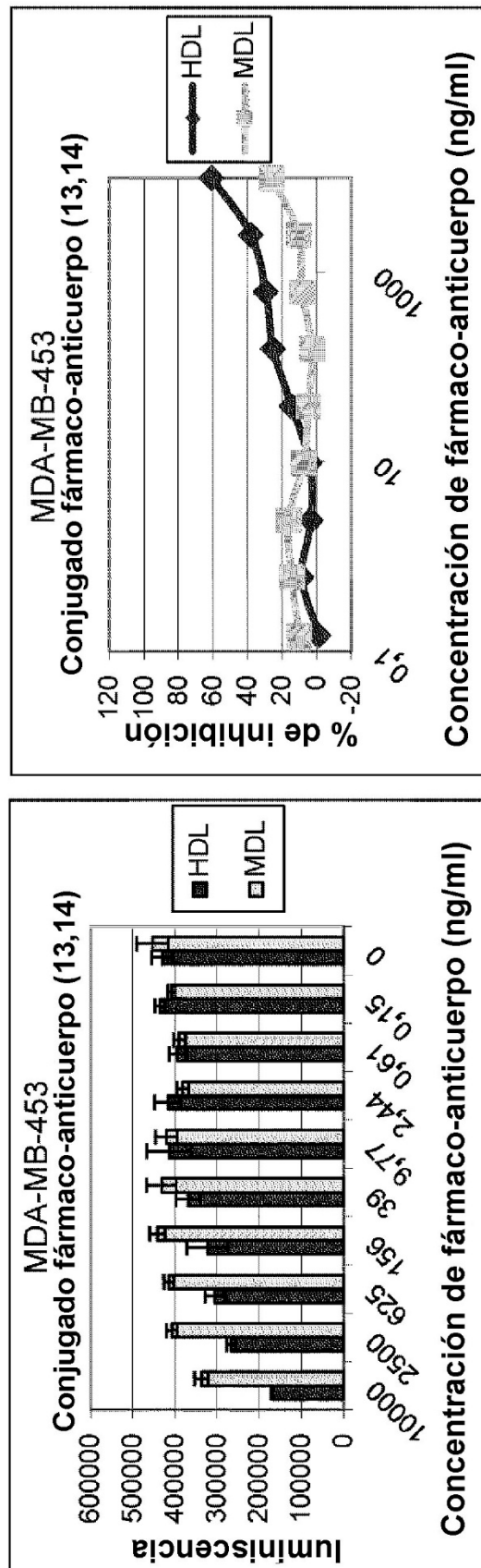
[Fig. 11]



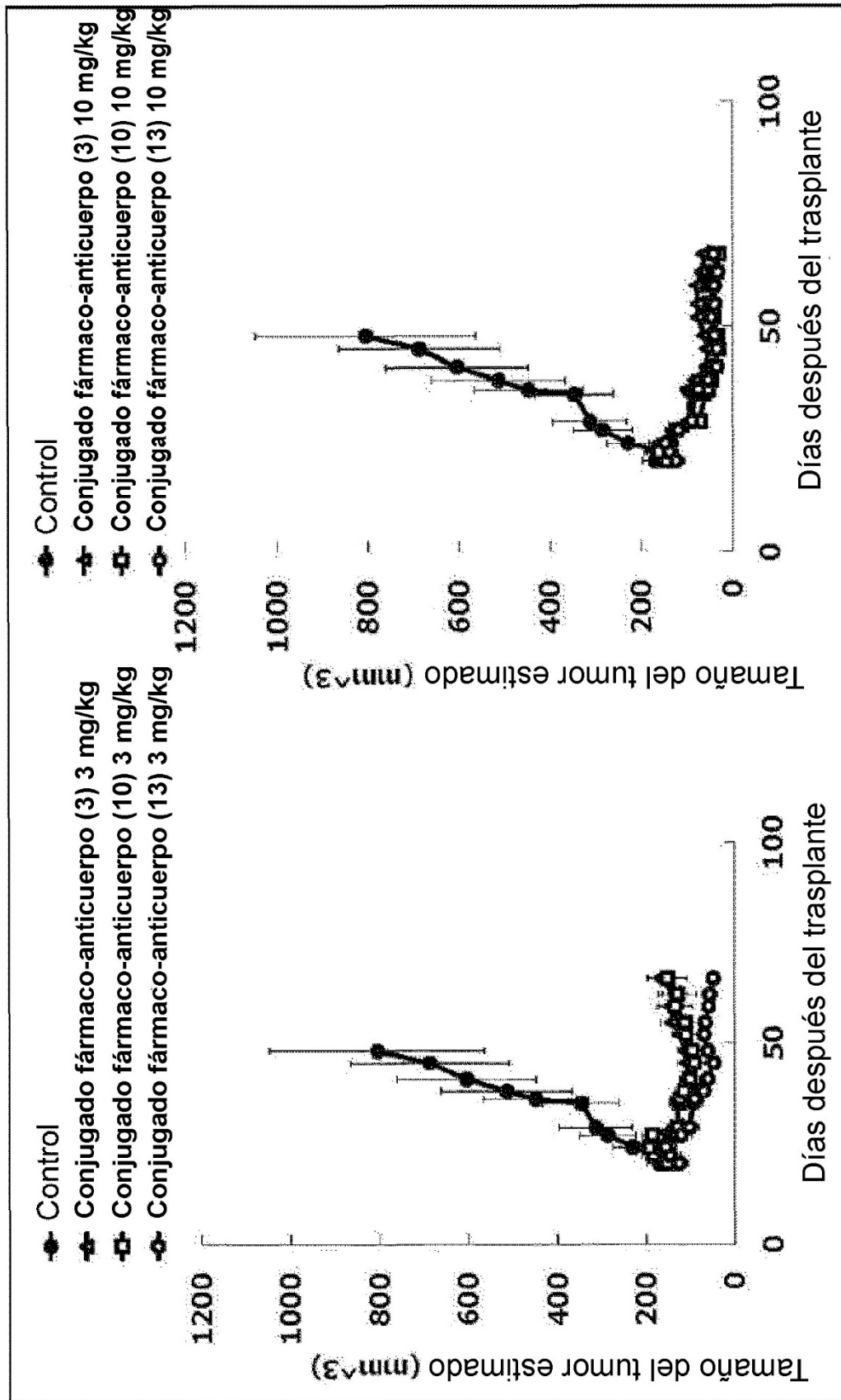
[Fig. 12]



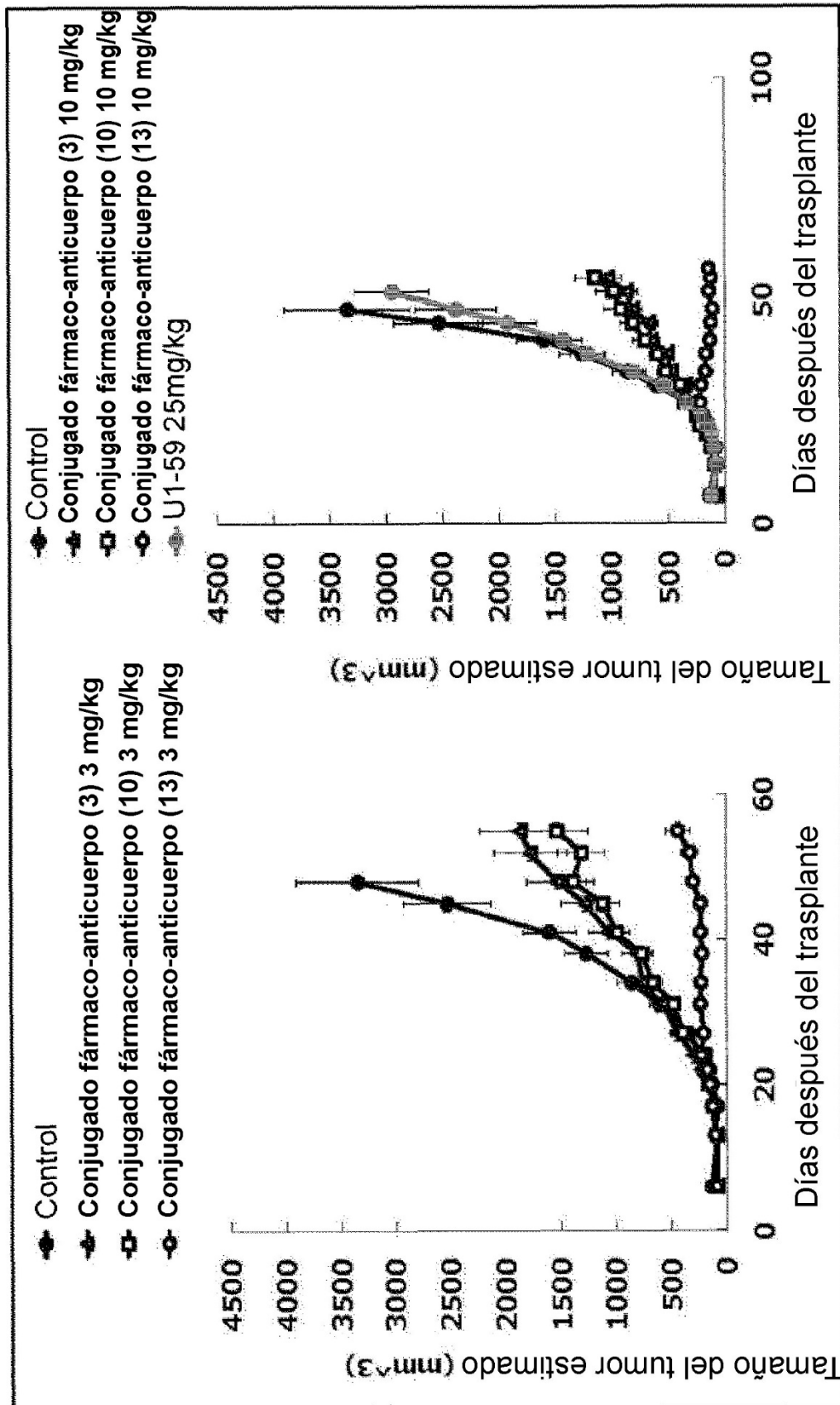
[Fig. 13]



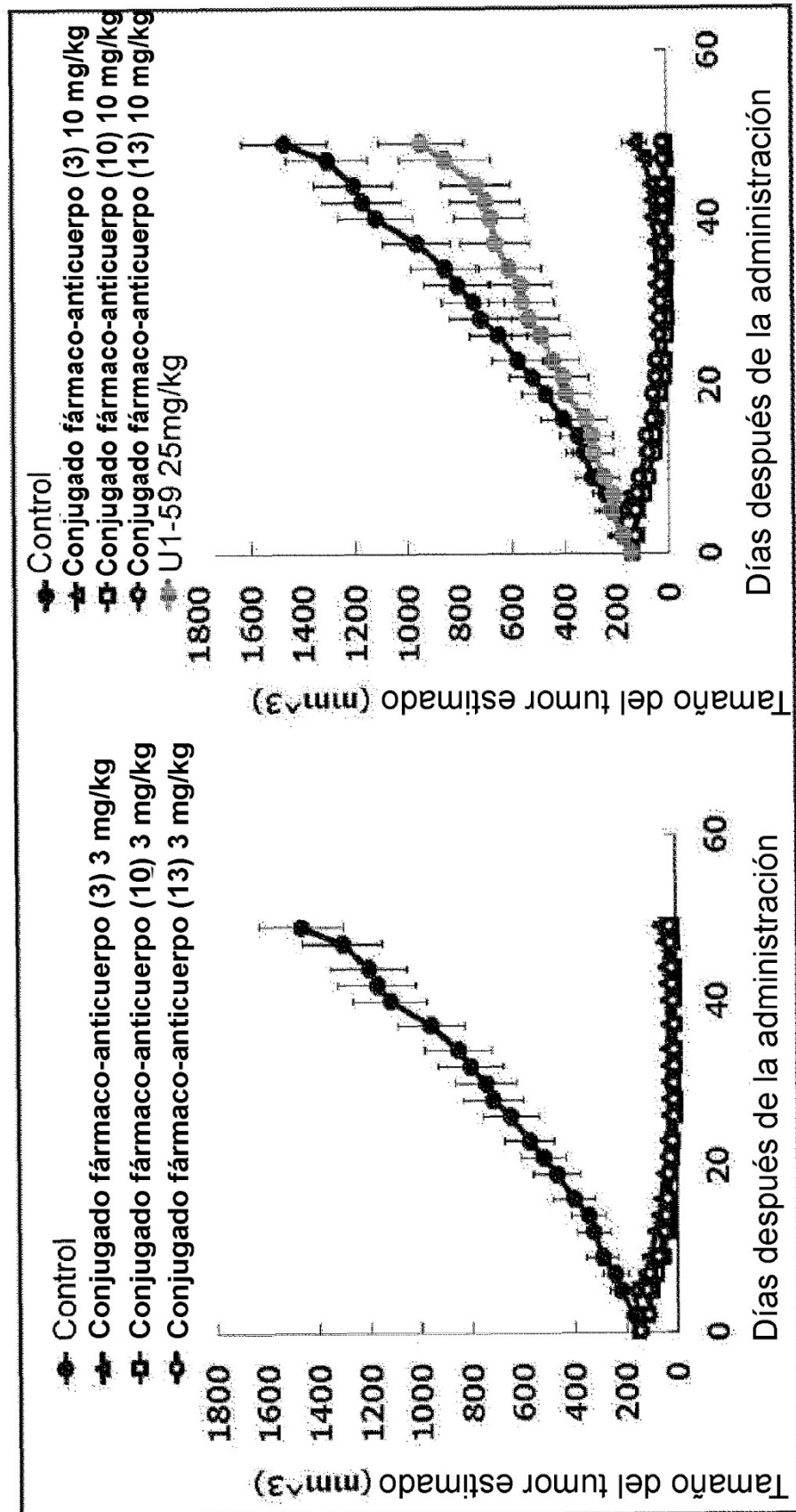
[Fig. 14]



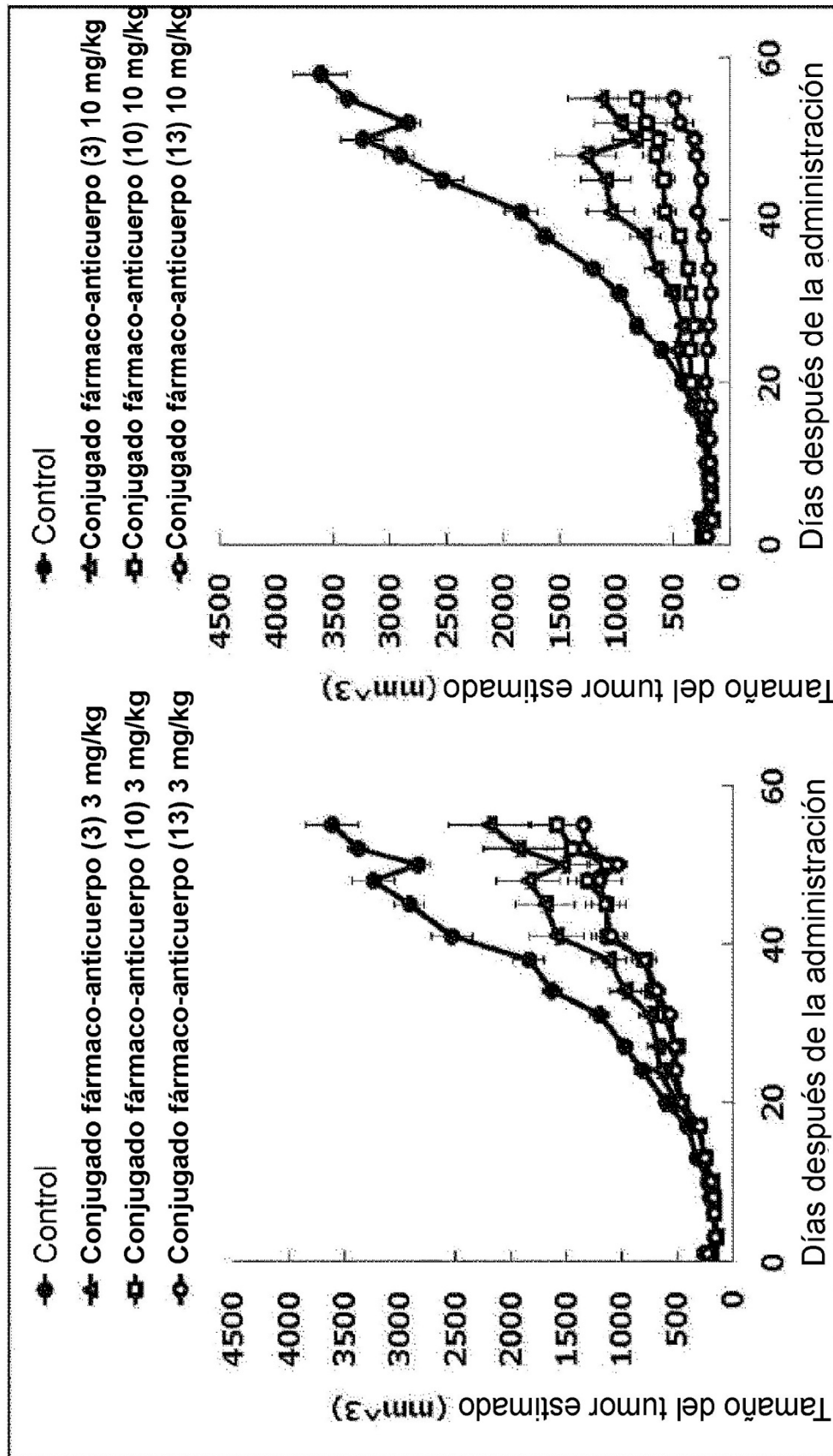
[Fig. 15]



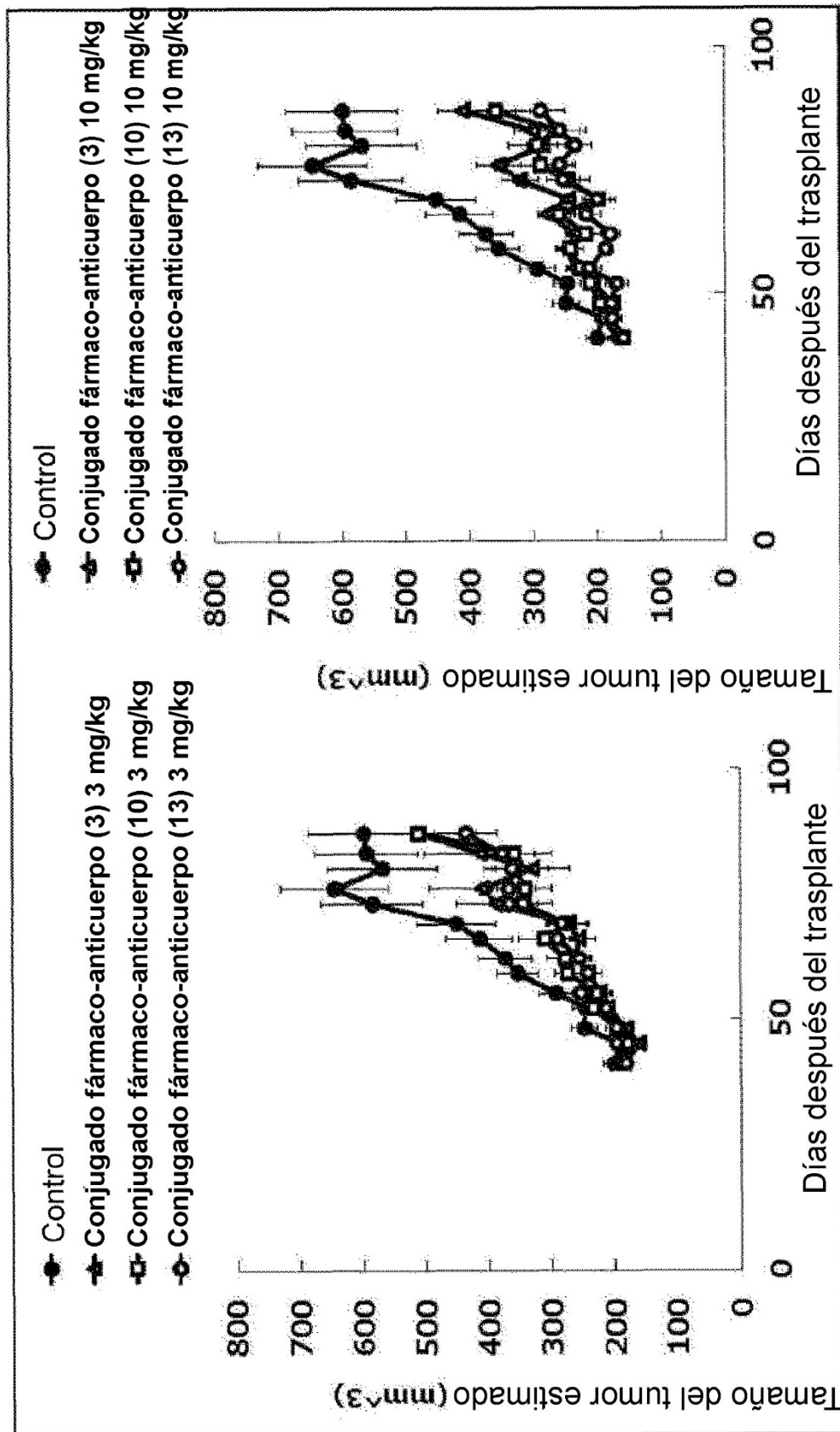
[Fig. 16]



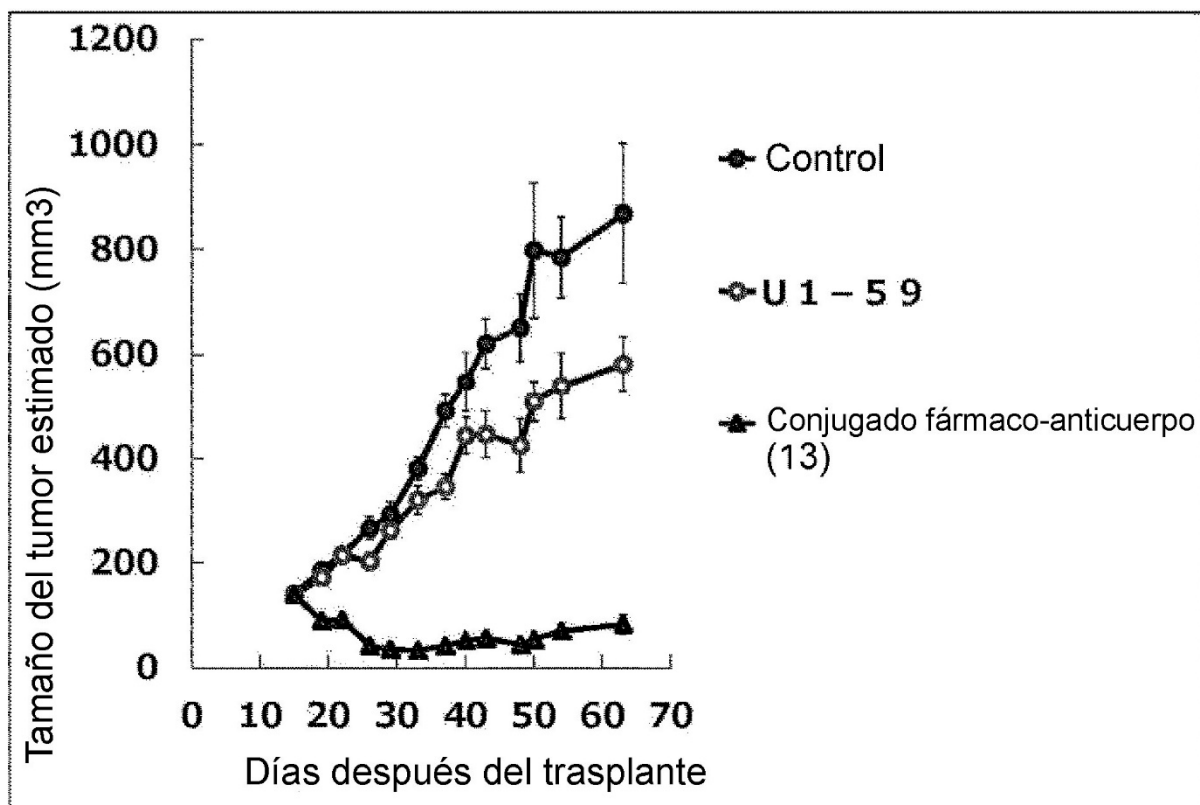
[Fig. 17]



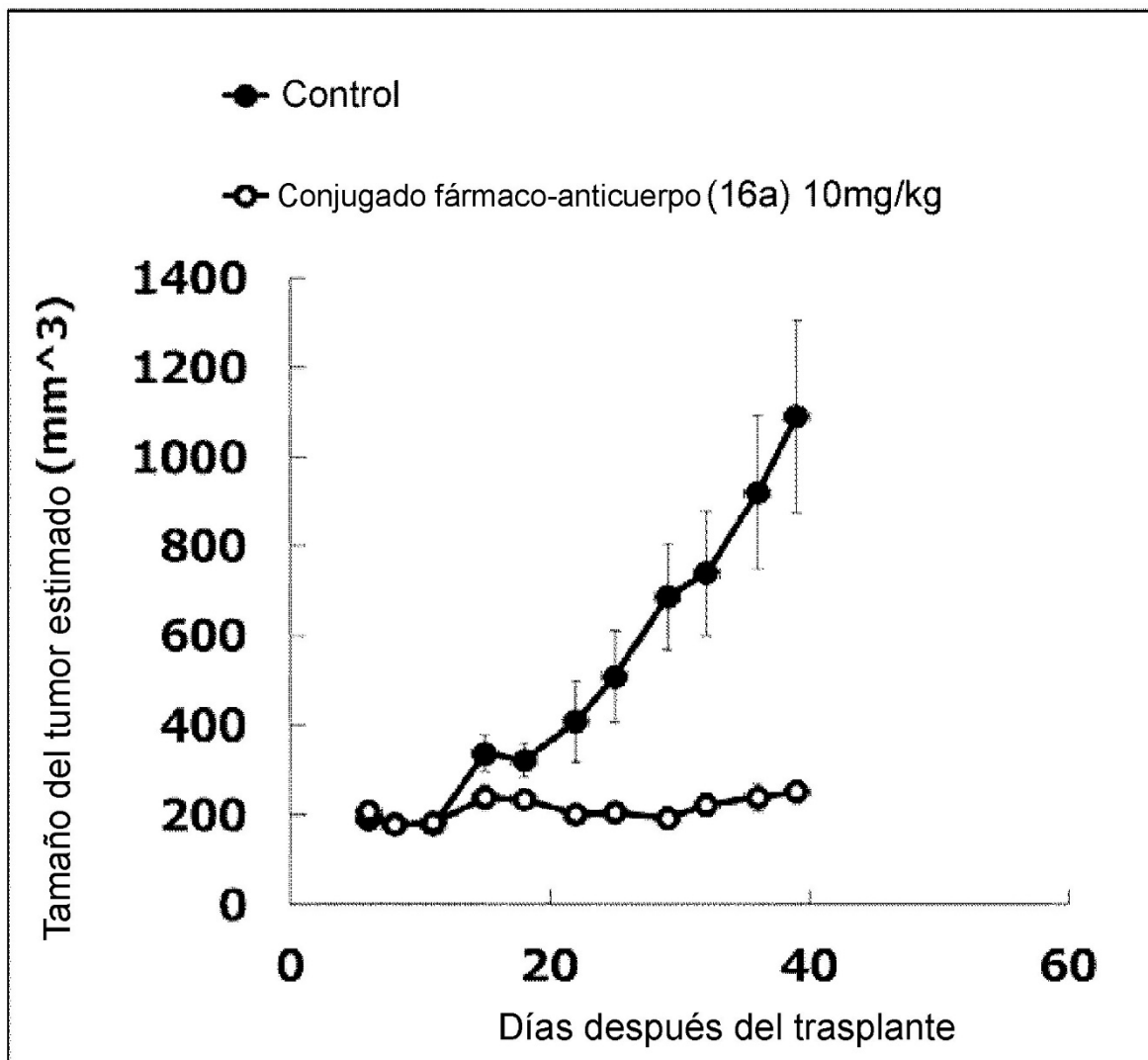
[Fig. 18]



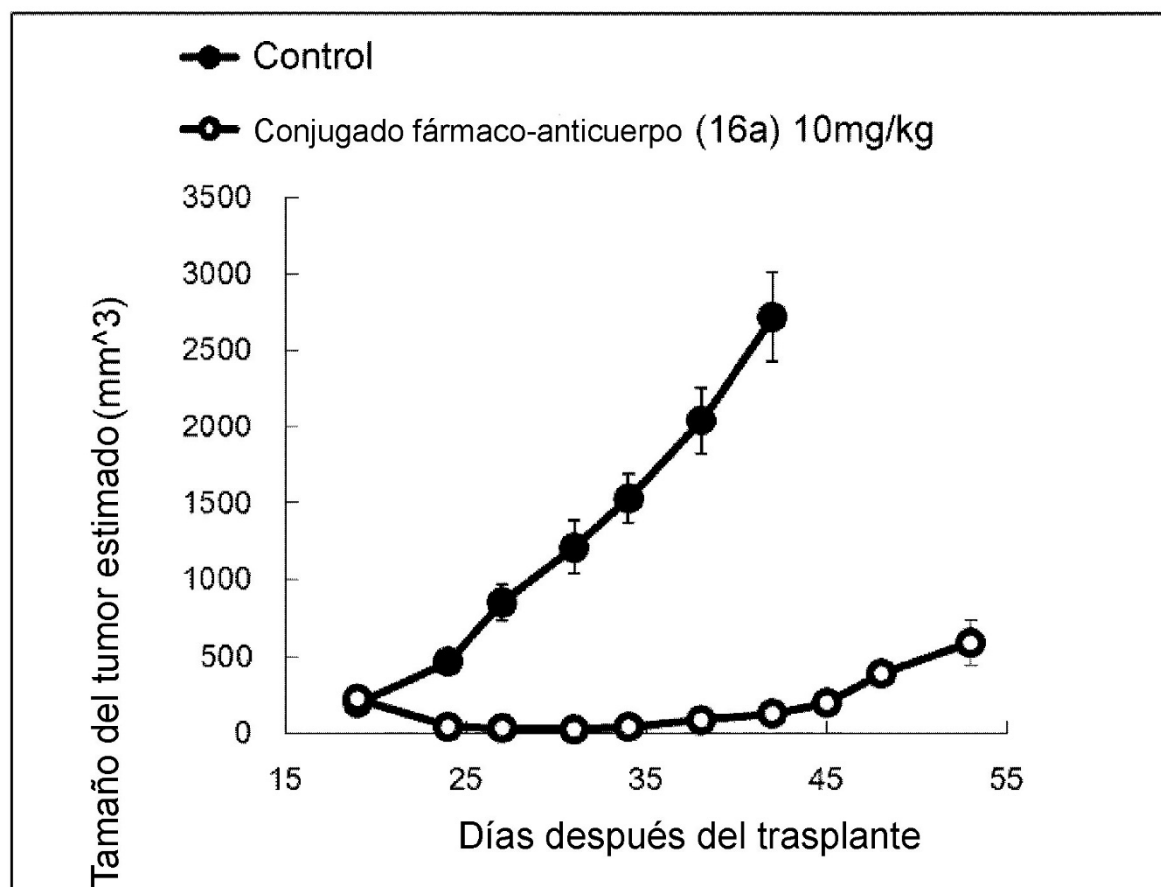
[Fig. 19]



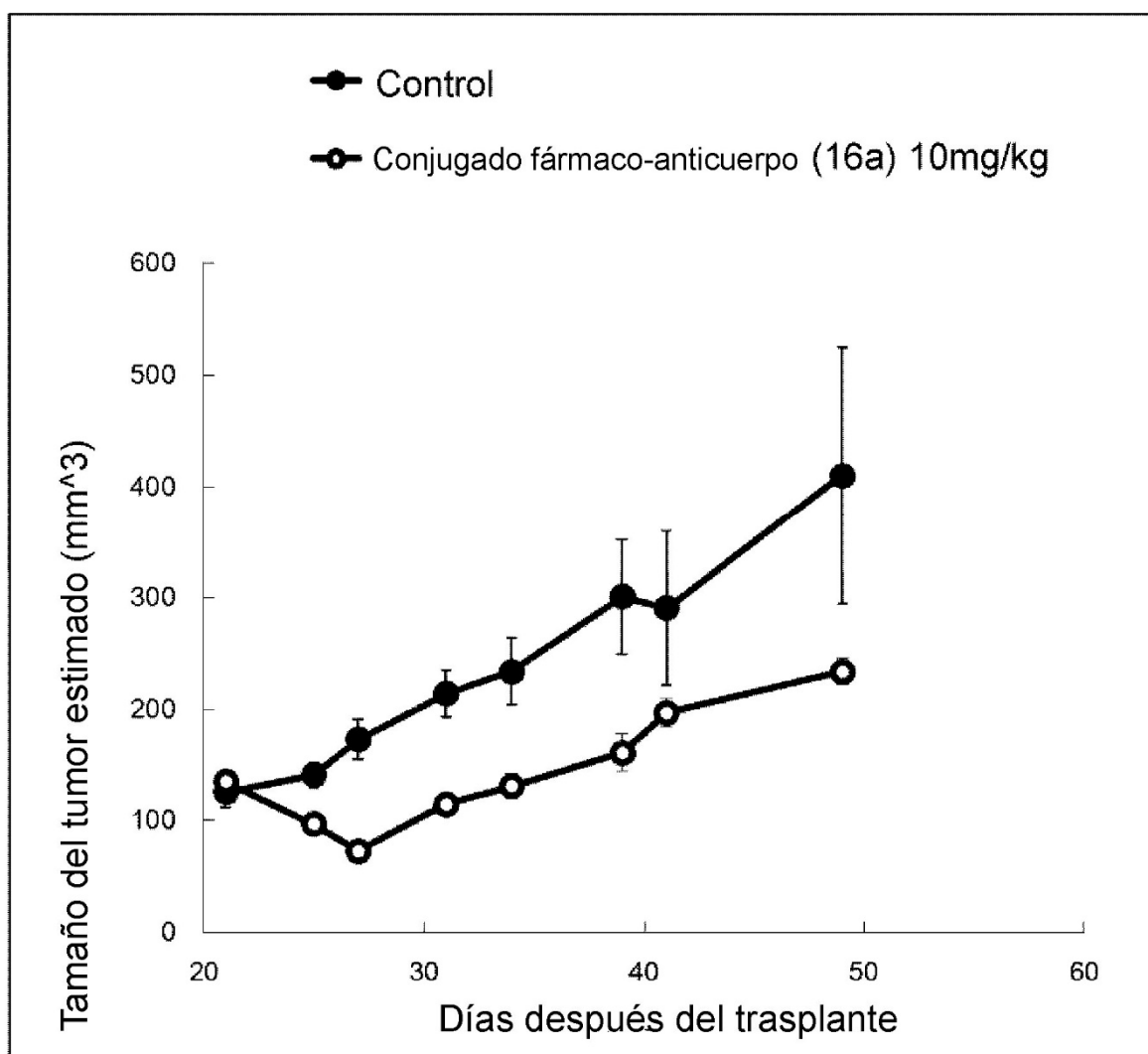
[Fig. 20]



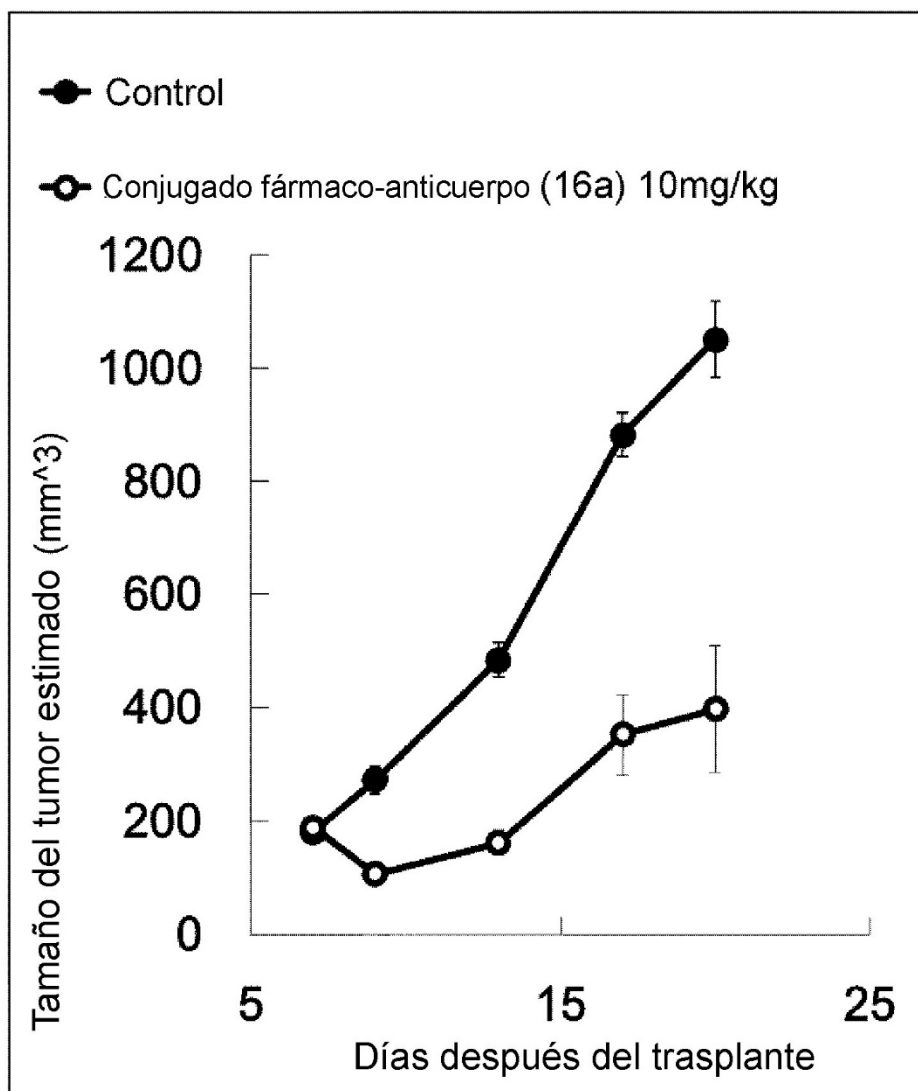
[Fig. 21]



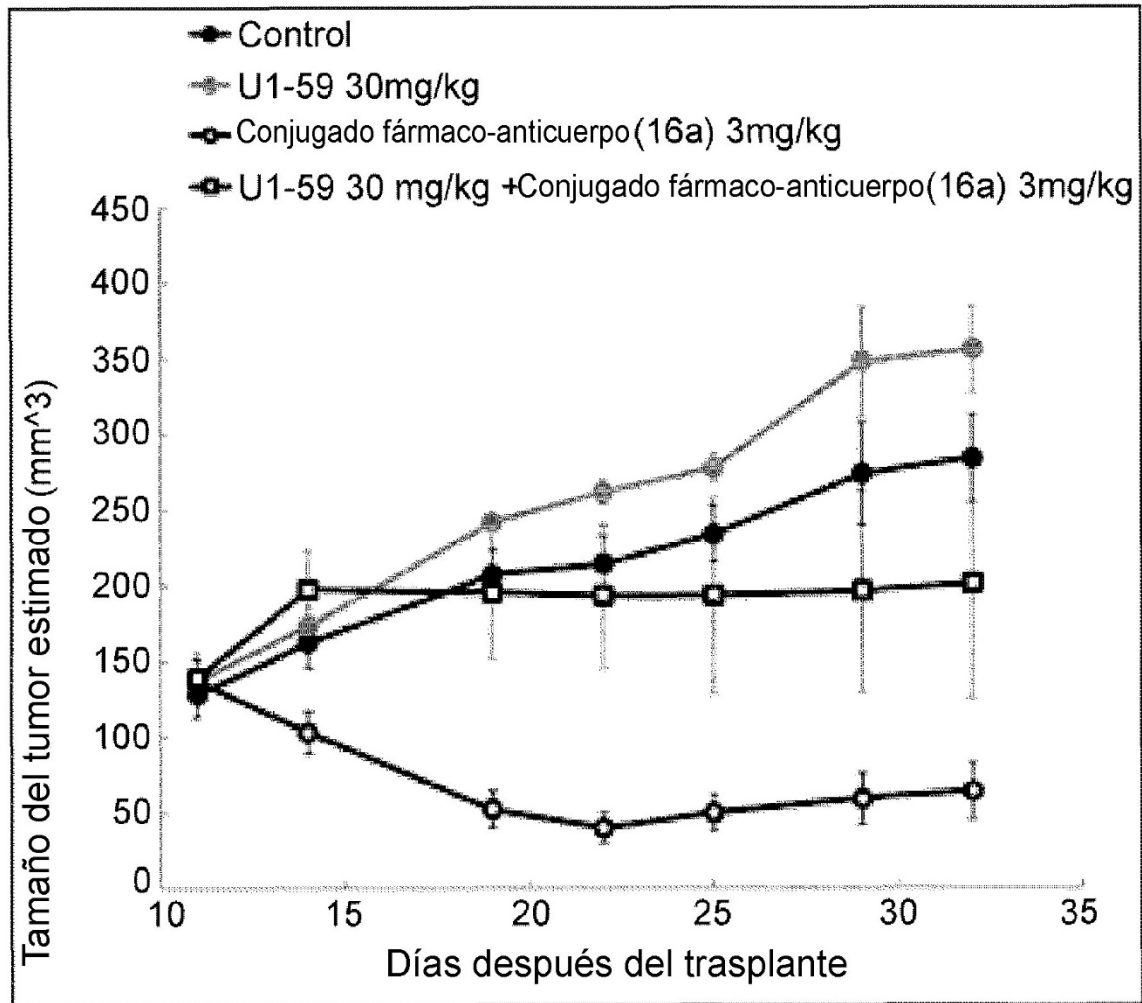
[Fig. 22]



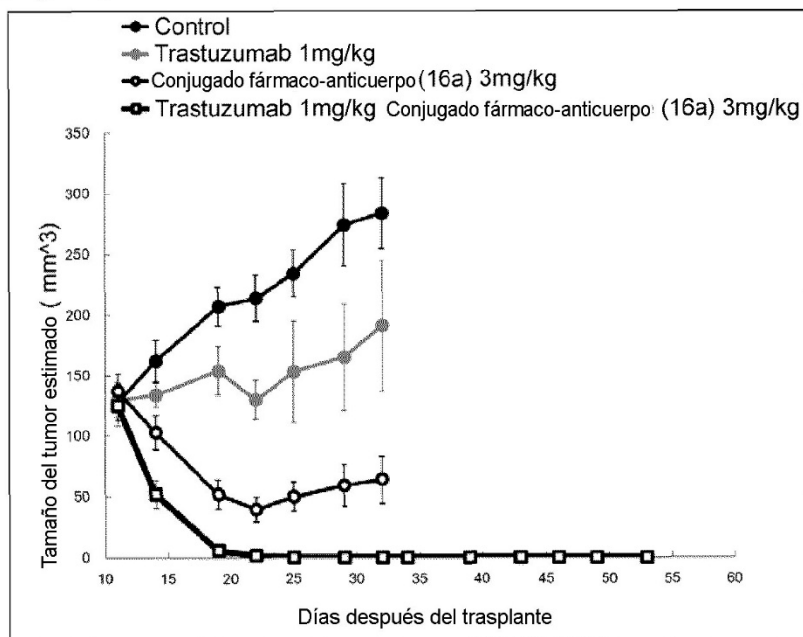
[Fig. 23]



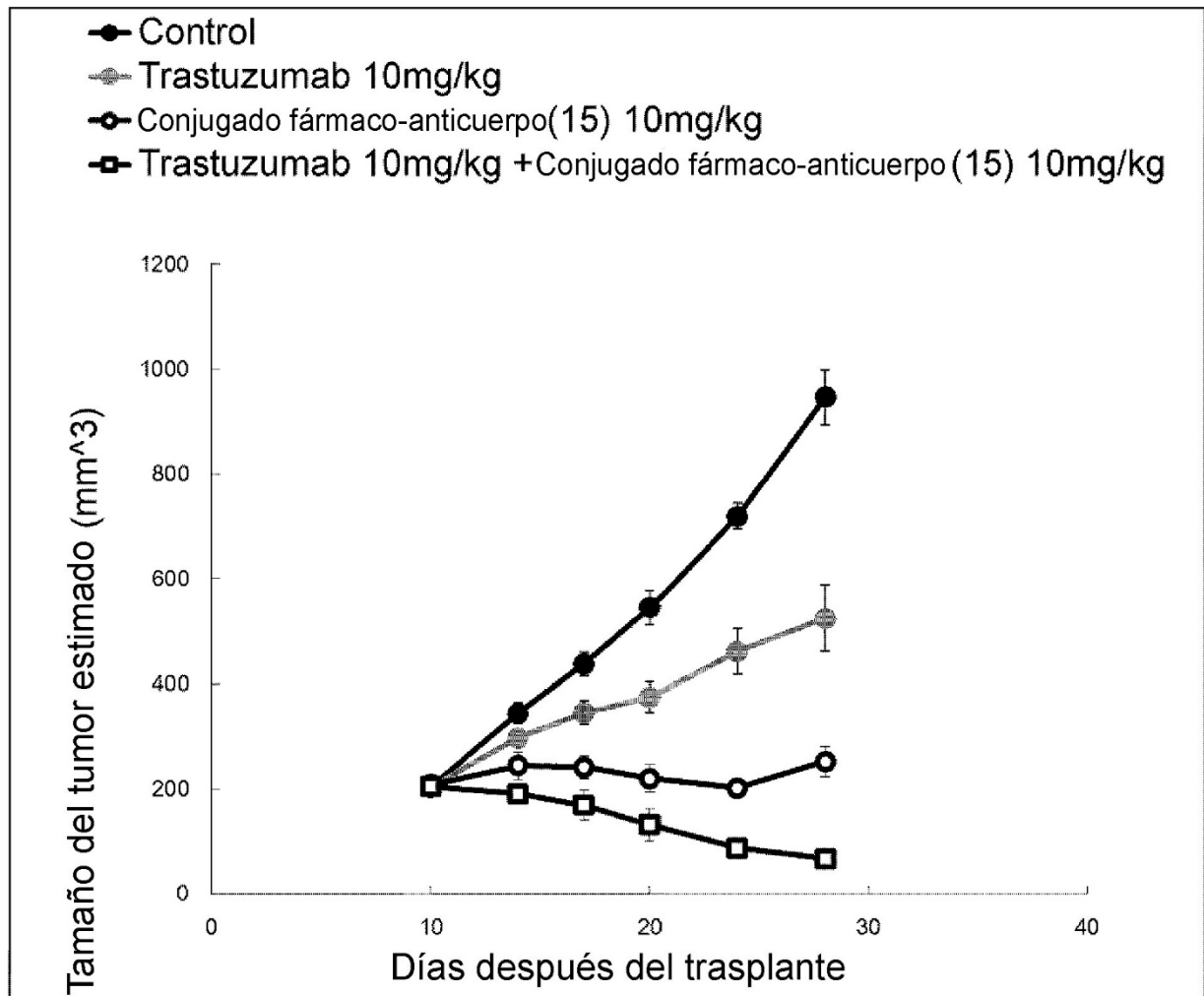
[Fig. 24]



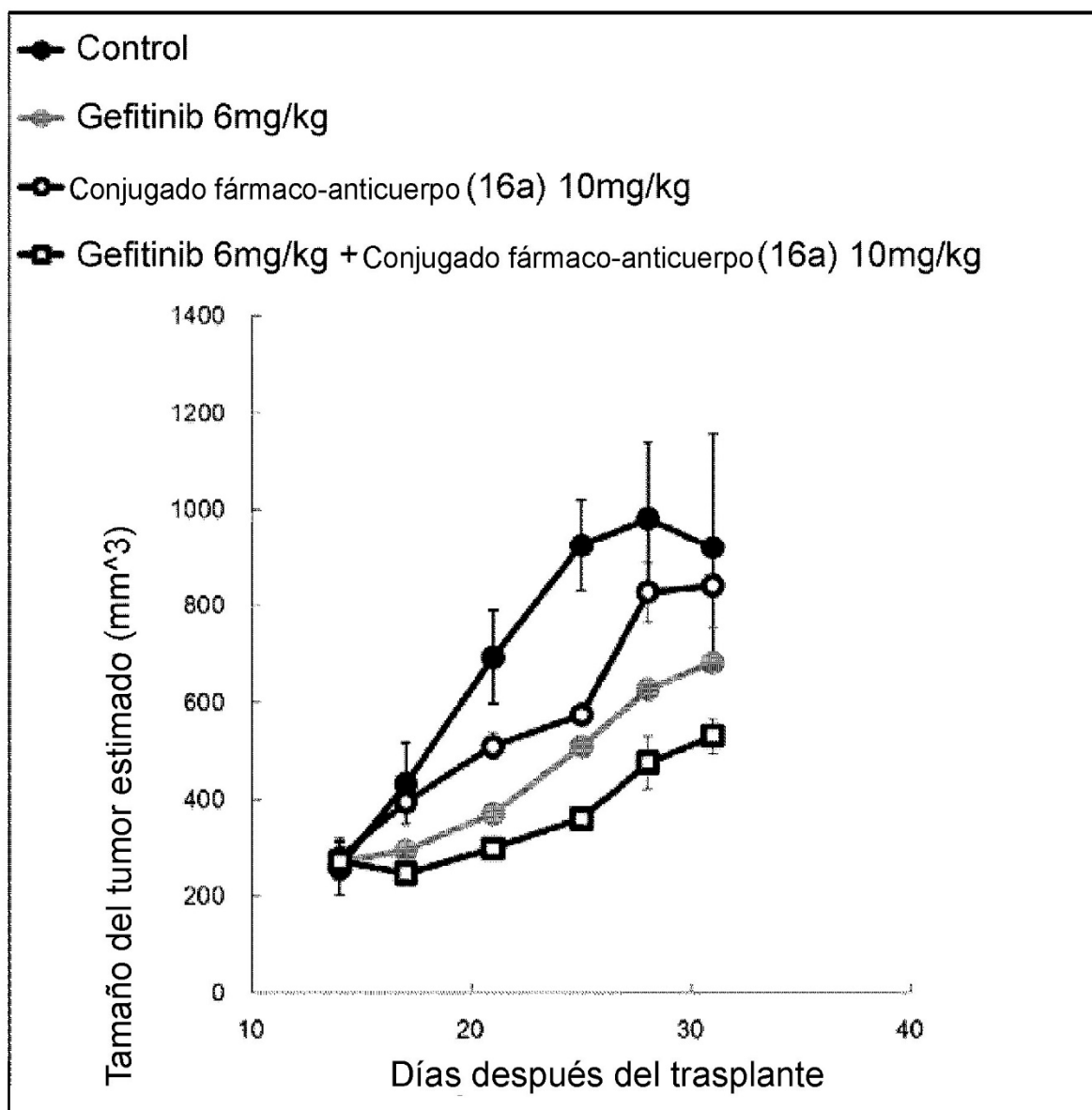
[Fig. 25]



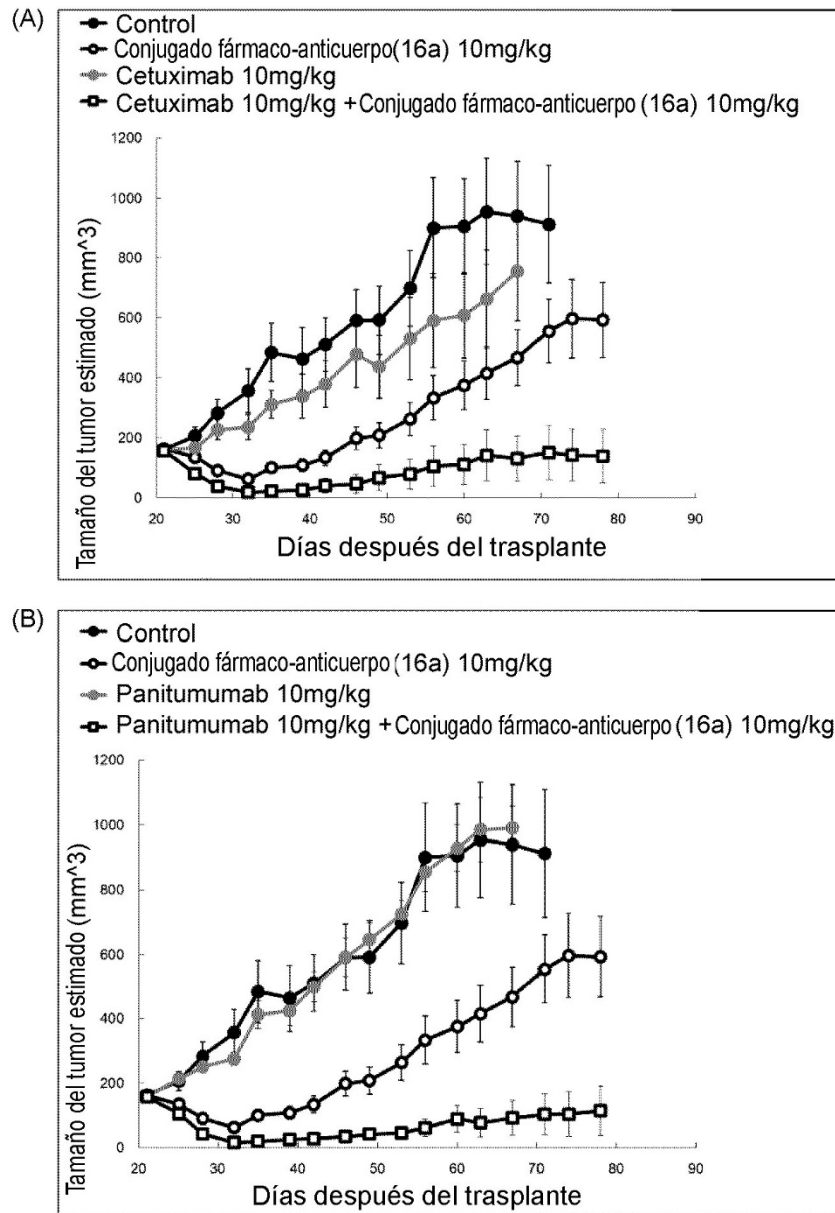
[Fig. 26]



[Fig. 27]

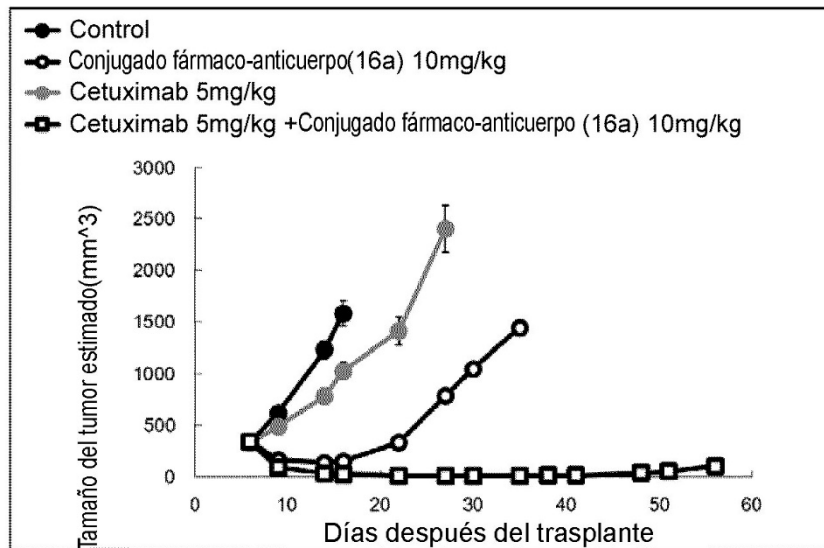


[Fig. 28]

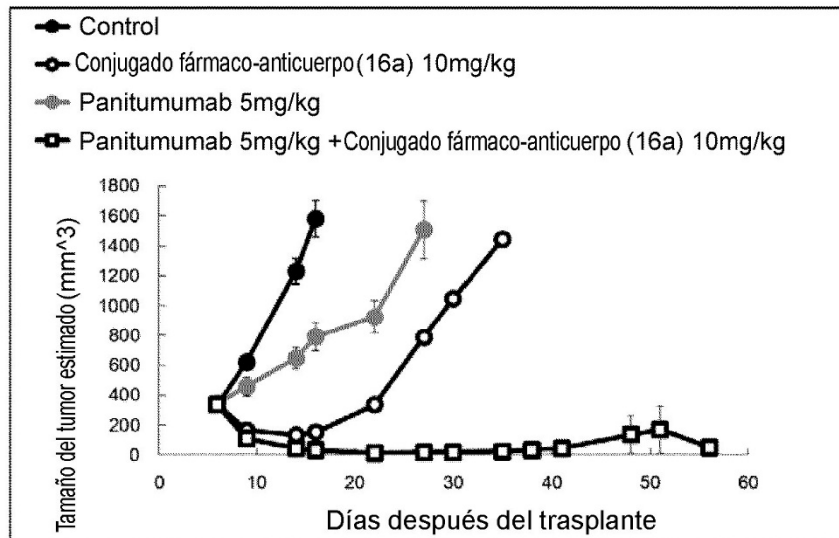


[Fig. 29]

(A)

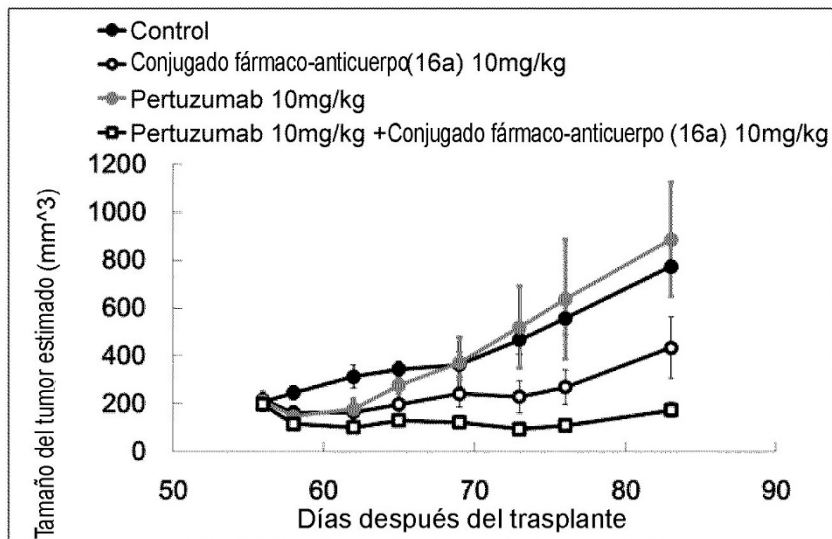


(B)



[Fig. 30]

(A)



(B)

