

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 900 233**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2018 PCT/US2018/018152**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2018 WO18152181**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2018 E 18707569 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.11.2021 EP 3583129**

54 Título: **Moléculas que se unen a CD70 y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

14.02.2017 US 201762458879 P

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

16.03.2022

73 Titular/es:

**KITE PHARMA, INC. (100.0%)
2400 Broadway
Santa Monica, CA 90404, US**

72 Inventor/es:

**ALVAREZ RODRIGUEZ, RUBEN y
MARDIROS, ARMEN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 900 233 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

Moléculas que se unen a CD70 y métodos de uso de las mismas

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a receptores de antígenos quiméricos (CAR) que comprenden una molécula de unión al antígeno que se une a CD70, polinucleótidos que los codifican y métodos para tratar un cáncer en un paciente que los utiliza. Las referencias a métodos de tratamiento en el presente documento y en los párrafos posteriores de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.

15 Antecedentes

Los cánceres humanos están compuestos por su naturaleza por células normales que han sufrido una conversión genética o epigenética para convertirse en células cancerosas anormales. Al hacerlo, las células cancerosas comienzan a expresar proteínas y otros antígenos que son distintos de los expresados por las células normales. El sistema inmunológico innato del cuerpo puede utilizar estos antígenos tumorales aberrantes para atacar y destruir específicamente las células cancerosas. Sin embargo, las células cancerosas emplean varios mecanismos para evitar que las células inmunitarias, tal como los linfocitos T y B, se dirijan con éxito a las células cancerosas.

Las terapias con células T humanas se basan en células T humanas enriquecidas o modificadas para atacar y destruir las células cancerosas en un paciente. Para aumentar la capacidad de las células T para atacar y destruir una célula cancerosa particular, se han desarrollado métodos para modificar células T para expresar constructos que dirigen las células T a una célula cancerosa diana particular. Los receptores de antígenos quiméricos (CAR) y los receptores de células T modificados (TCR), que comprenden dominios de unión capaces de interactuar con un antígeno tumoral particular, permiten que las células T se dirijan y eliminen las células cancerosas que expresan el antígeno tumoral particular. Se conocían de la técnica anterior varios anticuerpos con dominios de unión para CD70 (p. ej., los documentos WO2016/016859 o US2013/078237). Sin embargo, los CAR actuales con especificidad por CD70 se basan más bien en fracciones de unión derivadas de CD27 (Wang et al.2017 (Clin Cancer Res; 23: 2267-2276) o Shaffer et al.2011 (Blood 117: 4304-4314)). Wang et al. 2017, p. ej., menciona 7 CAR anti-CD70 humana con fracciones de unión de CD27 humana combinados con CD3 zeta y diferentes dominios coestimuladores de CD28 y/o 4-1BB.

Las terapias actuales para las neoplasias malignas hematológicas han mostrado niveles variables de eficacia. Por lo tanto, existe la necesidad de identificar terapias nuevas y mejoradas para tratar enfermedades y trastornos relacionados con CD70.

40 Invención

La presente invención está definida por los términos de las reivindicaciones adjuntas. Las siguientes explicaciones están destinadas a explicar el concepto general de la enseñanza y sus diversos aspectos y realizaciones.

45 Resumen

En un aspecto, se proporciona un polinucleótido aislado que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) o un receptor de células T (TCR) que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70. En una realización, la molécula de unión al antígeno comprende: (a) una región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de la región variable de la cadena pesada (VH) que comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en GFTFSSY (SEQ ID NO: 71), GDSIISGGY (SEQ ID NO: 73) y GYTFTSY (SEQ ID NO: 75); (b) una región determinante de complementariedad (CDR) 2 de la región variable de la cadena pesada (VH) que comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en WYDGSN (SEQ ID NO: 72), FYSGS (SEQ ID NO: 74) y DPSGGS (SEQ ID NO: 76); (c) una región determinante de complementariedad (CDR) de la región variable de cadena pesada (VH) 3 que comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en DLLRGVKGYAMDV (SEQ ID NO: 64), SGYSYALFDH (SEQ ID NO: 67) y DYGDYVFDY (SEQ ID NO: 76); (d) una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de la región variable de cadena ligera (VL) que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en RASQSLRRIYLA (SEQ ID NO: 53), RASQFIGRYFN (SEQ ID NO: 56) y SGSSNIGTNTVN (SEQ ID NO: 59); (e) una región determinante de complementariedad (CDR) 2 de la región variable de cadena ligera (VL) que comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en DVFDRAT (SEQ ID NO: 54), AESSLQS (SEQ ID NO: 57) e INNQRPS (SEQ ID NO: 60); (f) una región determinante de complementariedad (CDR) 3 de la región variable de cadena ligera (VL) que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en QQYSDSPFT (SEQ ID NO: 55), QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 58) y ATWDDSLNGPVV (SEQ ID NO: 61). En una realización, la CDR3 de VH

comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 64, 67 y 70.

En otro aspecto, se divulga un polinucleótido aislado que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) o un receptor de células T (TCR) que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70.

En una realización, la molécula de unión al antígeno comprende una CDR3 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 64, 67 y 70. En una realización, CDR1 de VH comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 71, 73 y 75.

En otra realización, la CDR2 de VH comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 72, 74 y 76.

En otra realización, la CDR1 de VL comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 53, 56 y 59. En otra realización, la CDR2 de VL comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 54, 57 y 60. En otra realización, la CDR3 de VL comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 55, 58 y 61.

En otra realización, la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH comprenden cada una la secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de una cadena ligera variable mostrada en las Figuras 7A, 7C o 7E.

En otra realización, la CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL comprenden cada una la secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de un anticuerpo de las Figuras 7B, 7D o 7F. En otra realización, la molécula de unión al antígeno comprende una secuencia de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 3, 7 y 11.

En otra realización, la molécula de unión al antígeno comprende una secuencia de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 5, 9 y 13.

En otra realización, la molécula de unión al antígeno comprende uno de: (a) una región CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71; una región CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72; una región CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64; una región CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53; una región CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54; y una región CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55; (b) una región CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 73; una región CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 74; una región CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67; una región CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; una región CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57; y una región CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58; o (c) una región CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 75; una región CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 76; una región CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70; una región CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59; una región CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60; y una región CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61. En otra realización, la molécula de unión al antígeno comprende uno de: (a) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5; (b) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7; y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9; o (c) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13.

En otra realización, la secuencia de nucleótidos es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente el 100% idéntica a una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 2 y 4.

En otra realización, la secuencia de nucleótidos es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente el 100% idéntica a una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 6 y 8.

En otra realización, la secuencia de nucleótidos es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente el 100% idéntica a una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 10 y 12.

ES 2 900 233 T3

En otra realización, la molécula de unión al antígeno es de cadena sencilla.

En varias realizaciones, la molécula de unión al antígeno se selecciona del grupo que consiste en scFv, Fab, Fab', Fv, F(ab')₂, dAb y cualquier combinación de los mismos, y en una realización específica la molécula de unión al antígeno comprende un scFv.

En otra realización, la VH y la VL están unidas por un enlazador. En una realización específica, la VH está ubicada en el terminal N del enlazador y la VL está ubicada en el terminal C del enlazador, y en otra realización, la VL está ubicada en el terminal N del enlazador y la VH está ubicada en el N terminal del enlazador.

En otra realización, el enlazador comprende al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 13, al menos aproximadamente 15, al menos aproximadamente 18, al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 25, al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 35, al menos aproximadamente 40, al menos aproximadamente 45, al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 60, al menos aproximadamente 70, al menos aproximadamente 80, al menos aproximadamente 90, o al menos aproximadamente 100 amino ácidos, y en otra realización el enlazador comprende una secuencia de aminoácidos al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NOs: 80 y 81.

En otra realización, la molécula de unión al antígeno se une a CD70 con una K_D de menos de aproximadamente 1 × 10⁻⁶ M, menos de aproximadamente 1 × 10⁻⁷ M, menos de aproximadamente 1 × 10⁻⁸ M, o menos de aproximadamente 1 × 10⁻⁹ M.

En otra realización, el CAR o TCR comprende además una región constante, y en otra realización, el CAR o TCR comprende además un dominio transmembrana y en otras realizaciones más el dominio transmembrana es un dominio transmembrana de CD28, 4-1BB/CD137, CD8 alfa, CD4, CD19, CD3 épsilon, CD45, CD5, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, una cadena alfa de un receptor de células T, una cadena beta de un receptor de células T, una cadena zeta de un receptor de células T o cualquier combinación de los mismos. En una realización específica, el dominio transmembrana es un dominio transmembrana de CD28T. En otra realización, el dominio transmembrana de CD28T comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente el 100% idéntica a la SEQ ID NO: 15 o 19.

En otra realización, el dominio transmembrana de CD28T está codificado por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente el 100% idéntica a la SEQ ID NO: 16 o 18.

En otra realización, el dominio transmembrana es un dominio transmembrana de CD8 alfa. En otra realización, el dominio transmembrana de CD8 alfa comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente 100% idéntica a la SEQ ID NO: 17, 21 o 94.

En otra realización, el dominio transmembrana de CD8 alfa está codificado por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente 100% idéntica a la SEQ ID NO: 16 o 20.

En otra realización, el CAR o TCR comprende además una región bisagra entre el dominio transmembrana y la molécula de unión al antígeno. En otra realización, la región bisagra comprende todo o un fragmento de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM, CD28 o CD8 alfa. En otra realización, la región bisagra es de CD28T. En otra realización en la que la región bisagra comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente el 100% idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 15 y 83. En otra realización, la región bisagra está codificada por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente el 100% idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 14 y 82.

- 5 En otra realización, la región bisagra es de CD8 alfa. En otra realización, la región bisagra comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 17 y 85, y en otra realización la región bisagra está codificada por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente el 100% idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 16 y 84.
- 10 En otra realización, el CAR o TCR comprende además una región coestimuladora. En otra realización, la región coestimuladora es una región de señalización de CD2, CD3 delta, CD3 épsilon, CD3 gamma, CD4, CD7, CD8 α , CD8 β , CD11a (ITGAL), CD11b (ITGAM), CD11c (ITGAX), CD11d (ITGAD), CD18 (ITGB2), CD19 (B4), CD27 (TNFRSF7), CD28, CD28T, CD29 (ITGB1), CD30 (TNFRSF8), CD40 (TNFRSF5), CD48 (SLAMF2), CD49a (ITGA1), CD49d (ITGA4), CD49f (ITGA6), CD66a (CEACAM1), CD66b (CEACAM8), CD66c (CEACAM6), CD66d (CEACAM3), CD66e (CEACAM5), CD69 (CLEC2), CD79A (cadena alfa asociada al complejo del receptor del antígeno de células B), CD79B (cadena beta asociada al complejo del receptor del antígeno de células B), CD84 (SLAMF5), CD96 (Tactile), CD100 (SEMA4D), CD103 (ITGAE), CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD158A (KIR2DL1), CD158B1 (KIR2DL2), CD158B2 (KIR2DL3), CD158C (KIR3DP1), CD158D (KIRDL4), CD158F1 (KIR2DL5A), CD158F2 (KIR2DL5B), CD158K2 (KIR2DL5B), CDPL60L2 (KIR2DL5B), CDPL6D16 (DNAM1), CD229 (SLAMF3), CD244 (SLAMF4), CD247 (CD3-zeta), CD258 (LIGHT), CD268 (BAFFR), CD270 (TNFSF14), CD272 (BTLA), CD276 (B7-H3), CD279 (PD-1), CD314 (NKG2D), CD319 (SLAMF7), CD335 (NK-p46), CD336 (NK-p44), CD337 (NK-p30), CD352 (SLAMF6), CD353 (SLAMF8), CD355 (CRTAM), CD357 (TNFRSF18), coestimulador de células T inducible (ICOS), LFA-1 (CD11a/CD18), NKG2C, DAP-10, ICAM-1, NKp80 (KLRF1), IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alfa, LFA-1, SLAMF9, LAT, GADS (GrpL), SLP-76 (LCP2), PAG1/CBP, un ligando CD83, receptor Fc gamma, molécula del MHC de clase 1, molécula del MHC de clase 2, una proteína receptora de TNF, una proteína de inmunoglobulina, un receptor de citocina, una integrina, receptores de células NK activadoras, un receptor del ligando Toll y/o fragmentos o combinaciones de los mismos.
- 20
- 25
- 30 En otra realización, la región coestimuladora es una región coestimuladora de CD28. En otra realización, la región coestimuladora comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la SEQ ID NO: 23, y en otra realización la región coestimuladora está codificada por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente el 100% idéntica a la SEQ ID NO: 22.
- 35
- 40 En otra realización, la región coestimuladora es una región coestimuladora de CD137 (4-1BB). En otra realización, la región coestimuladora comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la SEQ ID NO: 25 y en otra realización la región coestimuladora está codificada por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente el 100% idéntica a la SEQ ID NO: 24.
- 45
- 50 En otra realización, el CAR o TCR comprende además un dominio de activación. Y en otra realización, el dominio de activación es un dominio de CD3 zeta. En otra realización, el dominio de activación comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la SEQ ID NO: 27 o 92, y en otra realización el dominio de activación está codificado por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente el 100% idéntica a la SEQ ID NO: 26.
- 55
- 60 En otra realización, el CAR o TCR comprende además un péptido guía. En otra realización, el péptido guía comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la SEQ ID NO: 28, y en otra realización el péptido guía está codificado por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos
- 65

aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente el 100% idéntica a la SEQ ID NO: 95.

En otro aspecto, se proporciona un polinucleótido que codifica un CAR o TCR. En una realización específica, el polinucleótido se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49 y 51.

En otro aspecto, un vector que comprende cualquiera de los polinucleótidos descritos en este documento. En otra realización, el vector es un vector retroviral, un vector de ADN, un plásmido, un vector de ARN, un vector adenoviral, un vector asociado a adenovirus, un vector lentiviral o cualquier combinación de los mismos.

En otro aspecto, un CAR o TCR codificado por un polinucleótido divulgado en este documento o un vector divulgado en el presente documento. En otro aspecto, se proporciona una célula que comprende un polinucleótido divulgado en el presente documento, un vector divulgado en el presente documento, un CAR o TCR divulgado en el presente documento, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización, la célula comprende una célula inmunitaria y, en otra realización, la célula es una célula T. En otra realización, la célula T es un linfocito infiltrante de tumor (TIL), célula T autóloga, célula T autóloga modificada (eACT), una célula T alogénica o cualquier combinación de las mismas, y en otra realización la célula es una célula *in vitro*.

En otro aspecto, una composición que comprende un polinucleótido divulgado en el presente documento, un vector divulgado en el presente documento, un CAR o TCR divulgado en el presente documento, o una célula divulgada en el presente documento. En otra realización, se formula una composición para administrarla a un sujeto.

En otro aspecto, un método para hacer que una célula exprese un CAR o TCR que comprende transducir una célula con un polinucleótido descrito en el presente documento en condiciones adecuadas. En otra realización, el método comprende además aislar la célula.

En otro aspecto, se proporciona un método para inducir una inmunidad contra un tumor, y en una realización comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una célula que comprende un polinucleótido descrito en este documento, un vector divulgado en este documento o un CAR o TCR divulgado en el presente documento.

En otro aspecto se proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, y en una realización comprende administrar al sujeto un polinucleótido divulgado en este documento, un vector divulgado en este documento, un CAR o TCR divulgado en este documento, una célula divulgada en este documento, o una composición de las divulgadas en este documento. En una realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En otra realización, el cáncer es de glóbulos blancos. En una realización adicional, el cáncer es de células plasmáticas. En otra realización, el cáncer es leucemia, linfoma o mieloma. En una realización específica, el cáncer es mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBC), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma folicular transformado, linfoma esplénico de la zona marginal (SMZL), leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda (ALL) (incluida la ALL no de células T), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de células T, uno o más de leucemia linfocítica aguda de células B ("BALL"), leucemia linfocítica aguda de células T ("TALL"), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia prolinfocítica de células B, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, linfoma folicular de células pequeñas o células grandes, afecciones linfoproliferativas malignas, linfoma MALT, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, mielodisplasia y mielodisplasia y síndrome mielodisplásico, linfoma plasmoblástico, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides, macroglobulinemia de Waldenström, un trastorno proliferativo de células plasmáticas (p. ej., mieloma asintomático (mieloma múltiple latente o mieloma indolente), gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), plasmacitomas (p. ej., discrasias de células plasmáticas, mieloma solitario, plasmacitoma solitario, plasmacitoma extramedular y plasmacitoma múltiple), amiloidosis de cadena ligera amiloide sistémica, síndrome POEMS (también conocido como síndrome de Crow-Fukase, enfermedad de Takatsuki y síndrome de PEP), o una combinación de los mismos. En una realización específica, el cáncer es mieloma múltiple. También se describe un CAR o TCR, en el que el CAR o TCR comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 y 52. En varias realizaciones, el CAR o TCR comprende una secuencia guía de las SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 y 52 está ausente.

Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1A-1H son dibujos que representan ejemplos de los constructos CAR proporcionadas en el presente documento; se muestran los componentes representativos y una disposición preferida de los mismos.

La Figura 2 es una serie de gráficos que demuestran la expresión de CD70 en varias líneas de células diana, que corresponden a una variedad de cánceres de sangre; fila superior desde el panel izquierdo al panel derecho, la línea celular de linfoblastos humanos CEM (también conocida como CCRF-CEM), la línea celular de eosinófilos humanos EoL-1, la línea celular mieloide humana HL-60, la línea celular mieloide humana KG-1a, y la línea celular mieloide humana MV4-11; fila inferior, desde el panel izquierdo al panel derecho, la línea de células B humanas Namalwa, la línea celular de linfocitos B Raji, la línea celular de linfocitos B humanos Toledo y la línea celular mieloide humana U-937.

Las Figuras 3A y 3B son una serie de gráficos que demuestran la expresión de varios CAR dirigidos contra CD70 en

células T transducidas por lentivirus aisladas de un primer donante de células T humanas sanas (Figura 3A) y un segundo donante de células T humanas sanas (Figura 3B); los histogramas claros denotan transducción simulada y los histogramas rellenos de gris denotan células que expresan el CAR transducido, y los números en los paneles indican el porcentaje de células que resultaron ser positivas para CAR.

5 Las Figuras 4A-4F son una serie de gráficos de barras que representan la producción de IFN γ , TNF α e IL-2 por células T transducidas por lentivirus de dos donantes sanos que expresan cuatro CAR diferentes (28T-28z, 28T-4Bz, 8K-28z, 8K-4Bz), cada uno de los cuales comprende un scFv diferente (8G1, 1C8 y 6E9), después de 16 horas de cocultivo con líneas celulares diana KG-la, Raji o Namalwa; las Figuras 4A y 4B muestran la producción de IFN γ (pg/ml; eje y) en células T CAR transducidas por lentivirus del donante 1 (Figura 4A) y el donante 2 (Figura 4B); las Figuras 4C y 4D muestran el TNF α (pg/ml; eje y) en células T CAR transducidas por lentivirus del donante 1 (Figuras 4C) y del donante 2 (Figuras 4D), y las Figuras 4E y 4F muestran la producción de IL-2 (pg/ml; eje y) en células T CAR transducidas por lentivirus obtenidas de un primer donante (Figura 4E) y un segundo donante (Figura 4F).

10 Las Figuras 5A-5D muestran la actividad citolítica (como porcentaje de células diana viables restantes; eje y) a lo largo del tiempo de células T transducidas por lentivirus obtenidas del donante 1 sano (Figuras 5A y 5C) o del donante 2 sano (Figuras 5B y 5D) que expresan los CAR indicados cocultivadas durante 112 horas con células diana KG-la (CD70-) (Figuras 5A y 5B), Raji (CD70+) (Figura 5C) o Namalwa (CD70+) (Figura 5D).

15 La Figura 6 es una tabla que muestra las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de la molécula de unión al antígeno divulgada en el presente documento, numeradas utilizando los sistemas de Kabat, Chothia e IGMT. Las Figuras 7A-7F son una serie de tablas que muestran las secuencias variable pesada (VH) y variable ligera (VL) para cada uno de los CAR o TCR proporcionados en el presente documento; las CDR también se presentan y se muestran numeradas utilizando los sistemas de Kabat, Chothia e IGMT.

20 Las Figuras 8A-8L representan secuencias de ácido nucleico que codifican los diversos CAR descritos en el presente documento; también se proporcionan las correspondientes secuencias de aminoácidos.

25 La Figura 9 es un gráfico de barras que demuestra la expresión de CD70 CAR C3L dirigida contra CD70 en células T transducidas por lentivirus.

Las Figuras 10A-10D muestran la actividad citolítica (como porcentaje de células diana viables restantes; eje y) a lo largo del tiempo de células T transducidas por lentivirus obtenidas de un donante sano 3 (Figuras 10A y 10B) o un donante sano 4 (Figuras 10C y 10D) que expresan los CAR indicados cocultivados durante 112 horas con KG-la o Raji en una relación E:T de 4:1 (Figura 10A y 10C) o 1:1 (Figura 10B y 10D).

30 Las Figuras 11A-11D son una serie de gráficos de barras que representan IFN γ , producción por células T transducidas por lentivirus de dos donantes sanos que expresan CD70 CAR C3L (28T-28z, que comprende un scFv 8G1), luego de 16 horas de cocultivo con líneas celulares diana KG-la o Raji; las Figuras 11A y 11B muestran la producción de IFN γ (pg/ml; eje y) en células T CAR transducidas por lentivirus del donante 3 en una relación E:T de 4:1 y 1:1, respectivamente; las Figuras 11C y 11D muestran la producción de IFN γ (pg/ml; eje y) en células T CAR transducidas por lentivirus del donante 4 en una relación E:T de 4:1 y 1:1, respectivamente.

35 Las Figuras 12A-12D son una serie de gráficos de barras que representan IL2, la producción por células T transducidas por lentivirus de dos donantes sanos que expresan un CD70 CAR C3L (28T-28z, que comprende un scFv de 8G1) después de 16 horas de cocultivo con líneas celulares diana KG-la o Raji; las Figuras 12A y 12B muestran la producción de IL2 (pg/ml; eje y) en células T CAR transducidas por lentivirus del donante 3 en una relación E:T de 4:1 y 1:1, respectivamente; las Figuras 12C y 12D muestran la producción de IL2 (pg/ml; eje y) en células T CAR transducidas por lentivirus del donante 4 en una relación E:T de 4:1 y 1:1, respectivamente.

40 Las Figuras 13A-13D son una serie de gráficos de barras que representan TNF α , producción por células T transducidas por lentivirus de dos donantes sanos que expresan un CAR C3L CD70 (28T-28z, que comprende un scFv 8G1) después de 16 horas de cocultivo con líneas celulares diana KG-la o Raji; las Figuras 13A y 13B muestran la producción de IL2 (pg/ml; eje y) en células T CAR transducidas por lentivirus del donante 3 en una relación E:T de 4:1 y 1:1, respectivamente; las Figuras 13C y 13D muestran la producción de TNF α (pg/ml; eje y) en células T CAR transducidas por lentivirus del donante 4 en una relación E:T de 4:1 y 1:1, respectivamente.

50 Descripción detallada

La presente divulgación se refiere a anticuerpos, moléculas de unión a antígenos de los mismos, receptores de antígenos quiméricos (CAR) que se unen a CD70, polinucleótidos que lo codifican y células *in vitro* que lo comprenden. Los polinucleótidos, polipéptidos y células *in vitro* descritos en el presente documento se pueden usar en una terapia de células T CAR modificadas genéticamente, p. ej., una terapia de células autólogas (eACT^{MR}), para el tratamiento de un paciente que padece un cáncer. En particular, los polinucleótidos, polipéptidos y células *in vitro* descritos en este documento pueden usarse para el tratamiento del mieloma múltiple.

Definiciones

60 Para que la presente divulgación pueda entenderse más fácilmente, primero se definen algunos términos. Tal como se utiliza en esta solicitud, salvo que se indique expresamente lo contrario en este documento, cada uno de los siguientes términos tendrá el significado que se expone a continuación. Se exponen definiciones adicionales a lo largo de la solicitud. Los títulos proporcionados en este documento no son limitaciones de los diversos aspectos de la divulgación, aspectos que pueden entenderse por referencia a la memoria descriptiva en su conjunto.

65 Se entiende que siempre que se describen aquí aspectos con la expresión "que comprende", también se proporcionan

aspectos análogos descritos en términos de "que consiste en" y/o "que consiste esencialmente en".

El uso de la alternativa (p. ej., "o") debe entenderse que significa una, ambas o cualquier combinación de las alternativas. Como se usa en el presente documento, los artículos indefinidos "un" o "uno, una" deben entenderse que se refieren a "uno o más" de cualquier componente mencionado o enumerado.

El término "y/o" cuando se usa en este documento debe tomarse como descripción específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin el otro. Por lo tanto, el término "y/o" como se usa en una frase como "A y/o B" en el presente documento pretende incluir "A y B", "A o B", "A" (solo) y "B" (solo). Asimismo, el término "y/o" como se usa en una frase tal como "A, B y/o C" pretende abarcar cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

Las unidades, prefijos y símbolos utilizados en este documento se proporcionan utilizando su forma aceptada por *Système International de Unites* (SI). Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que se refiere esta descripción. Por ejemplo, Juo, *The Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology*, 2ª ed., (2001), CRC Press; *The Dictionary of Cell & Molecular Biology*, 5ª ed., (2013), Academic Press; y el *The Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*, Cammack et al. eds., 2ª ed. (2006), Oxford University Press, proporcionan a los expertos en la técnica un diccionario general para muchos de los términos utilizados en esta descripción.

Como se usa en este documento, los veinte aminoácidos convencionales (p. ej., naturales) y sus abreviaturas siguen el uso convencional. Véase, p. ej., *Immunology - A Synthesis* (2ª edición), Golub y Green, eds., Sinauer Assoc., Sunderland, Mass. (1991), que se incorpora aquí como referencia para cualquier propósito. Los estereoisómeros (p. ej., D-aminoácidos) de los veinte aminoácidos convencionales, aminoácidos no naturales tales como aminoácidos alfa, alfa disustituidos, N-alkil aminoácidos, ácido láctico y otros aminoácidos no convencionales también pueden ser componentes adecuados para polipéptidos de la presente divulgación. Ejemplos de aminoácidos no convencionales incluyen: 4-hidroxiprolina, gamma-carboxiglutamato, épsilon-N,N,N-trimetil-lisina, eN-acetil-lisina, O-fosfoserina, N-acetilserina, N-formilmethionina, 3-metilhistidina, 5-hidroxislisina, sigma-N-metilarginina y otros aminoácidos e iminoácidos similares (p. ej., 4-hidroxiprolina). En la notación de polipéptidos utilizada aquí, la dirección de la izquierda es la dirección del terminal amino y la dirección de la derecha es la dirección del terminal carboxilo, de acuerdo con el uso y la convención estándar.

Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" se refiere a un valor o composición que está dentro de un intervalo de error aceptable para el valor o composición particular según lo determine un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor o la composición, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" o "que comprende esencialmente de" puede significar dentro de una o más de una desviación estándar según la práctica en la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" o "que comprende esencialmente de" puede significar un intervalo de hasta el 10% (es decir, $\pm 10\%$). Por ejemplo, aproximadamente 5 mg pueden incluir cualquier número entre 4,5 mg y 5,5 mg. Además, particularmente con respecto a los sistemas o procesos biológicos, los términos pueden significar hasta un orden de magnitud o hasta 5 veces un valor. Cuando se proporcionan valores o composiciones particulares en la presente divulgación, a menos que se indique lo contrario, se debe suponer que el significado de "aproximadamente" o "que comprende esencialmente de" está dentro de un intervalo de error aceptable para ese valor o composición particular.

Como se describe en este documento, cualquier intervalo de concentración, intervalo de porcentaje, intervalo de relación o intervalo de números enteros debe entenderse que incluye el valor de cualquier número entero dentro del intervalo mencionado y, cuando sea apropiado, fracciones del mismo (tales como un décimo y un centésimo de un número entero), a menos que se indique lo contrario.

"Administración" se refiere a la introducción física de un agente a un sujeto, utilizando cualquiera de los diversos métodos y sistemas de administración conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de vías de administración para las formulaciones divulgadas en el presente documento incluyen vías de administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, espinal u otras vías de administración parenteral, p. ej. mediante inyección o infusión. La frase "administración parenteral" como se usa en este documento significa modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, normalmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intralinfática, intralesional, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal, así como electroporación *in vivo*. En algunas realizaciones, la formulación se administra mediante una ruta no parenteral, p. ej., por vía oral. Otras rutas no parenterales incluyen una ruta de administración tópica, epidérmica o mucosa, p. ej., intranasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica. La administración también se puede realizar, p. ej., una vez, una pluralidad de veces y/o durante uno o más períodos prolongados.

El término "anticuerpo" (Ab) incluye, sin limitación, una inmunoglobulina glicoproteína que se une específicamente a un antígeno. En general, un anticuerpo puede comprender al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras

(L) interconectadas por enlaces disulfuro, o una molécula de unión al antígeno del mismo. Cada cadena H comprende una región variable de cadena pesada (abreviada aquí como VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios constantes, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada aquí como VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un dominio constante, CL. Las regiones VH y VL pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada VH y VL comprende tres CDR y cuatro FR, dispuestos desde el extremo amino al extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los Ab pueden mediar en la unión de la inmunoglobulina a los tejidos o factores del huésped, incluidas varias células del sistema inmunitario (p. ej., células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema del complemento clásico.

Los anticuerpos pueden incluir, p. ej., anticuerpos tanto naturales como no naturales (producidos de forma recombinante), anticuerpos humanos y no humanos, anticuerpos monoespecíficos, anticuerpos multiespecíficos (incluidos anticuerpos biespecíficos), inmunoglobulinas, anticuerpos sintéticos, anticuerpos tetraméricos que comprenden dos moléculas de cadena pesada y dos de cadena ligera, un monómero de cadena ligera de anticuerpo, un monómero de cadena pesada de anticuerpo, un dímero de cadena ligera de anticuerpo, un dímero de cadena pesada de anticuerpo, un par de cadena ligera de anticuerpo-cadena pesada de anticuerpo, intracuerpos (véase, p. ej., Stocks, (2004) *Drug Discovery Today* 9 (22): 960-66), fusiones de anticuerpos (cuyo término abarca conjugados anticuerpo-fármaco) y que a veces se denominan en el presente documento "conjugados de anticuerpos"), anticuerpos heteroconjugados, anticuerpos de dominio único, anticuerpos monovalentes, anticuerpos de cadena sencilla o Fv de cadena sencilla (scFv), anticuerpos camelizados, anticuerpos, fragmentos Fab, fragmentos F (ab')₂, Fv unidos por disulfuro (sdFv), anticuerpos anti-idiotípicos (anti-Id) (incluidos, p. ej., anticuerpos anti-anti-Id), minicuerpos, anticuerpos de dominio, anticuerpos sintéticos (a veces denominados en el presente documento "miméticos de anticuerpos") y fragmentos de unión a antígeno de los mismos. En algunas realizaciones, los anticuerpos descritos en el presente documento se refieren a poblaciones de anticuerpos policlonales.

Una inmunoglobulina es una molécula tetramérica, normalmente compuesta por dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, cada par tiene una cadena "ligera" (aproximadamente 25 kDa) y una cadena "pesada" (aproximadamente 50-70 kDa). La porción del terminal amino de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a 130 o más aminoácidos principalmente responsables del reconocimiento de antígenos. La porción del terminal carboxilo de cada cadena define una región constante principalmente responsable de la función efectora. Las cadenas ligeras humanas se clasifican como cadenas ligeras kappa y lambda. Las cadenas pesadas se clasifican como mu, delta, gamma, alfa o épsilon y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA o IgE, respectivamente. Dentro de las cadenas ligeras y pesadas, las regiones variable y constante están unidas por una región "J" de aproximadamente 12 o más aminoácidos, incluyendo la cadena pesada también una región "D" de aproximadamente 10 aminoácidos más. Véase, en general, Berzofsky y Berkower, capítulo 7 en *Fundamental Immunology* (Paul, W., ed., Lippincott Williams & Wilkins (2012)). Las regiones variables de cada par de cadenas ligeras/pesadas forman el sitio de unión del anticuerpo de manera que una inmunoglobulina intacta tiene dos sitios de unión primarios.

Una inmunoglobulina puede derivarse de cualquiera de los isotipos comúnmente conocidos, incluidos, entre otros, IgA, IgA secretora, IgG e IgM. Las subclases de IgG también son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humanas. "Isotipo" se refiere a la clase o subclase de Ab (p. ej., IgM o IgG1) que está codificada por los genes de la región constante de la cadena pesada. El término "anticuerpo" incluye, a modo de ejemplo, anticuerpos tanto naturales como no naturales; anticuerpos monoclonales y policlonales; anticuerpos quiméricos y humanizados; anticuerpos humanos o no humanos; anticuerpos totalmente sintéticos; y anticuerpos monocatenarios. Un anticuerpo no humano puede humanizarse mediante métodos recombinantes para reducir su inmunogenicidad en el hombre. Cuando no se indique expresamente, y a menos que el contexto indique lo contrario, el término "anticuerpo" también incluye un fragmento de unión a antígeno o una molécula de unión al antígeno de cualquiera de las inmunoglobulinas mencionadas anteriormente, e incluye un fragmento o porción monovalente y divalente, y un anticuerpo de una sola cadena (es decir, un scFv).

Como se usa en este documento, los términos "anticuerpo de cadena sencilla" y "fragmento variable de cadena sencilla (scFv)" se utilizan indistintamente y significan una molécula de unión al antígeno en la que una región VL y VH se unen mediante un enlazador para formar una cadena de proteína continua en la que el conector es lo suficientemente largo para permitir que la cadena de proteína se pliegue sobre sí misma y forme un sitio de unión de antígeno monovalente (véase, p. ej., Bird et al., (1988) *Science* 242: 423-26 y Huston et al., (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 5879 - 83 (1988)).

Como se usa en este documento, el término "diacuerpo" o dAB significa anticuerpos bivalentes que comprenden dos cadenas polipeptídicas, en las que cada cadena polipeptídica comprende dominios VH y VL unidos por un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre dos dominios en la misma cadena, permitiendo así que cada dominio se empareje con un dominio complementario en otra cadena polipeptídica (véase, p. ej., Holliger et al., (1993) *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 6444-48, Poljak et al., (1994) *Structure* 2: 1121-23, y Perisic et al., (1994) *Structure*

2 (12): 1217-26). Si las dos cadenas polipeptídicas de un diacuerpo son idénticas, entonces un diacuerpo resultante de su apareamiento tendrá dos sitios de unión a antígeno idénticos. Pueden usarse cadenas polipeptídicas que tienen diferentes secuencias para preparar un diacuerpo con dos sitios de unión a antígeno diferentes. De manera similar, los triacuerpos y tetracuerpos son anticuerpos que comprenden tres y cuatro cadenas polipeptídicas, respectivamente, y que forman tres y cuatro sitios de unión al antígeno, respectivamente, que pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en este documento, el término "fragmento Fab" significa que es un fragmento monovalente que tiene los dominios VL, VH, CL y CH; un "fragmento F(ab')₂" es un fragmento bivalente que tiene dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; un "fragmento Fv" tiene los dominios VH y VL de un solo brazo de un anticuerpo; y un "fragmento dAb" tiene un dominio VH, un dominio VL o un fragmento de unión a antígeno de un dominio VH o VL.

Una "molécula de unión al antígeno", "porción de unión a antígeno" o "fragmento de anticuerpo" se refiere a cualquier molécula que comprende las partes de unión a antígeno (p. ej., CDR) del anticuerpo del que se deriva la molécula. Una molécula de unión al antígeno puede incluir las regiones determinantes de complementariedad antigénicas (CDR). Los ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv, dAb, anticuerpos lineales, anticuerpos scFv y anticuerpos multispecíficos formados a partir de moléculas de unión a antígeno. Los peptidocuerpos (es decir, moléculas de fusión Fc que comprenden dominios de unión a péptidos) son otro ejemplo de moléculas de unión a antígenos adecuadas. En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno se une a un antígeno en una célula tumoral. En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno se une a un antígeno en una célula involucrada en una enfermedad hiperproliferativa o a un antígeno viral o bacteriano. En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno se une a un antígeno en una célula involucrada en una enfermedad hiperproliferativa o a un antígeno viral o bacteriano. En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno es un anticuerpo o un fragmento del mismo, que incluye una o más de las regiones determinantes de complementariedad (CDR) del mismo. En realizaciones adicionales, la molécula de unión al antígeno es un fragmento variable de cadena sencilla (scFv). En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno comprende o consta de avímeros.

Una molécula de unión al antígeno puede comprender, p. ej., una estructura proteica alternativa o estructura artificial con regiones determinantes de complementariedad (CDR) injertadas o derivados de CDR. Dichas estructuras incluyen, pero no se limitan a, estructuras derivadas de anticuerpos que comprenden mutaciones introducidas para, p. ej., estabilizar la estructura tridimensional de la molécula de unión al antígeno así como estructuras totalmente sintéticas que comprenden, p. ej., un polímero biocompatible. Véase, p. ej., Korndorfer et al., 2003, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 53 (1): 121-129 (2003); Roque et al., *Biotechnol. Prog.* 20: 639 - 654 (2004). Además, se pueden usar miméticos de anticuerpos peptídicos ("PAM"), así como estructuras basadas en miméticos de anticuerpos que utilizan varios componentes (p. ej., fibronectina) como estructura. Una molécula de unión al antígeno puede tener, p. ej., la estructura de una inmunoglobulina de origen natural.

Una molécula de unión al antígeno puede formar un componente de un CAR o TCR, y puede servir para dirigir el CAR o TCR para que reconozca una diana de interés (p. ej., CD70). Como se usa en el presente documento, en el contexto de un CAR o TCR divulgado, una molécula de unión al antígeno significa cualquier componente de un CAR o TCR que dirige el CAR o TCR a una diana deseada y se asocia con esa diana. En realizaciones específicas, un componente de molécula de unión al antígeno de un CAR o TCR comprende un scFv que comprende una región variable de cadena pesada y ligera unida por un enlazador. Las regiones variables pesadas y ligeras pueden derivarse del mismo anticuerpo o de dos anticuerpos diferentes. Las moléculas de unión a antígeno utilizadas en un CAR o TCR pueden derivarse de un anticuerpo que se sabe o se sospecha que se une a una diana de interés. En realizaciones específicas, una molécula de unión al antígeno utilizada en un CAR o TCR incluye los pares de secuencias que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 3 y 5, SEQ ID NOs: 7 y 9, y SEQ ID NOs: 11 y 13, que también se presentan en las Figuras 7A-7F.

Como se usa en este documento, los términos "región variable" o "dominio variable" se usan indistintamente y significan una porción de un anticuerpo, generalmente una porción de una cadena ligera o pesada, típicamente alrededor del extremo terminal amino del anticuerpo y que comprende aproximadamente 100-130 aminoácidos en la cadena pesada y aproximadamente 90 a 115 aminoácidos en la cadena ligera, que difieren ampliamente en secuencia entre anticuerpos y se usan en la unión y especificidad de un anticuerpo particular por su antígeno particular. La variabilidad en la secuencia se concentra en aquellas regiones llamadas regiones determinantes de complementariedad (CDR) mientras que las regiones más altamente conservadas en el dominio variable se denominan regiones marco (FR). Las CDR de las cadenas ligera y pesada son las principales responsables de la interacción y especificidad del anticuerpo con el antígeno.

En algunas realizaciones, la región variable es una región variable humana. En realizaciones adicionales, la región variable comprende CDR de roedor, humano o murino y regiones marco humanas (FR). En realizaciones adicionales, la región variable es una región variable de primates (p. ej., un primate no humano). En otras realizaciones más, la región variable es una región variable de conejo. En otras realizaciones, la región variable comprende CDR humanas y regiones marco (FR) no humanas (p. ej., conejo, murino, rata o primate no humano). En otras realizaciones, la región variable comprende CDR no humanas (p. ej., de conejo, murino, rata o primate no humano) y regiones estructurales humanas (FR).

Los términos "VL", "cadena VL" y "dominio VL" se usan indistintamente y significan la región variable de la cadena ligera de una molécula de unión al antígeno, anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

- 5 Los términos "VH", "cadena VH" y "dominio VH" se utilizan indistintamente y significan la región variable de la cadena pesada de una molécula de unión al antígeno, anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

Como se usa en este documento, el término "región determinante de complementariedad" o "CDR" significa una secuencia de aminoácidos que contribuye a la especificidad y afinidad de unión al antígeno. Las regiones marco pueden ayudar a mantener la confirmación adecuada de las CDR para promover la unión entre la molécula de unión al antígeno y un antígeno. Se utilizan comúnmente varias definiciones de CDR: numeración de Kabat, numeración de Chothia, numeración de contactos, numeración AbM o numeración IMGT. La definición de AbM es un compromiso entre los dos utilizados por el software de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular. La definición de contacto se basa en un análisis de las estructuras cristalinas complejas disponibles. La Tabla 1 resume las definiciones de estos sistemas de nomenclatura.

Tabla 1. Numeración de CDR

Bucle	Kabat	AbM	Chothia	Contacto
L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96
H1	H31--H35B (numeración de Kabat)	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B
H1	H31--H35 (numeración de Chothia)	H26--H35	H26--H32	H30--H35
H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58
H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

El término "numeración de Kabat" y términos similares se reconocen en la técnica y se refieren a un sistema de numeración de residuos de aminoácidos en las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo, o una molécula de unión al antígeno del mismo. En algunos aspectos, las CDR de un anticuerpo se pueden determinar de acuerdo con el sistema de numeración de Kabat (véase, p. ej., Kabat et al. en *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª Ed., publicación del NIH 91-3242, Bethesda, MD, 1991). Usando el sistema de numeración de Kabat, las CDR dentro de una molécula de cadena pesada de anticuerpo están típicamente presentes en las posiciones de aminoácidos 31 a 35, que opcionalmente pueden incluir uno o dos aminoácidos adicionales, después de 35 (referidos en el esquema de numeración de Kabat como 35A y 35B) (CDR1), posiciones de aminoácidos 50 a 65 (CDR2) y posiciones de aminoácidos 95 a 102 (CDR3). Usando el sistema de numeración de Kabat, las CDR dentro de una molécula de cadena ligera de anticuerpo están típicamente presentes en las posiciones de aminoácidos 24 a 34 (CDR1), las posiciones de aminoácidos 50 a 56 (CDR2) y las posiciones de aminoácidos 89 a 97 (CDR3).

En una realización específica, las CDR de los anticuerpos descritos en este documento se pueden describir de acuerdo con el esquema de numeración de Kabat, como se muestra en la Figura 6 (aunque pueden interpretarse fácilmente en otros sistemas de numeración usando la Tabla 1 anterior). La Figura 6 también proporciona los CDR que utilizan los esquemas de numeración de Chothia e IMGT.

En algunos aspectos, las CDR de un anticuerpo se pueden determinar de acuerdo con el esquema de numeración de Chothia, que se refiere a la ubicación de los bucles estructurales de inmunoglobulina (véase, p. ej., Chothia C & Lesk AM, (1987), *J Mol Biol* 196 : 901-917; Al-Lazikani B et al., (1997) *J Mol Biol* 273: 927-948; Chothia C et al., (1992) *J Mol Biol* 227: 799-817; Tramontano A et al., (1990) *J Mol Biol* 215 (1): 175-82; y la patente de los Estados Unidos N° 7.709.226). Normalmente, cuando se utiliza la convención de numeración de Kabat, el bucle de Chothia CDR-H1 está presente en los aminoácidos 26 a 32, 33 o 34 de la cadena pesada, el bucle de Chothia CDR-H2 está presente en los aminoácidos 52 a 56 de la cadena pesada y el bucle de Chothia CDR-H3 está presente en los aminoácidos de la cadena pesada 95 a 102, mientras que el bucle de Chothia CDR-L1 está presente en los aminoácidos 24 a 34 de la cadena ligera, el bucle de Chothia CDR-L2 está presente en los aminoácidos de la cadena ligera 50 a 56, y el bucle de Chothia CDR-L3 está presente en los aminoácidos de la cadena ligera 89 a 97. El final del bucle de Chothia CDR-H1 cuando se numera usando la convención de numeración de Kabat varía entre H32 y H34 dependiendo de la longitud del bucle (esto es porque el esquema de numeración de Kabat coloca las inserciones en H35A y H35B; si ni 35A ni 35B están presentes, el bucle termina en 32; si solo hay 35A, el bucle termina en 33; si tanto 35A como 35B están presentes, el bucle termina en 34). Véase la Tabla 1.

En una realización específica, las CDR de los anticuerpos descritos en este documento se han determinado de acuerdo con el esquema de numeración de Chothia, como se muestra en la Figura 6.

Como se usa en este documento, los términos "región constante" y "dominio constante" son intercambiables y tienen un significado común en la técnica. La región constante es una porción de anticuerpo, p. ej., una porción del terminal carboxilo de una cadena ligera y/o pesada que no está involucrada directamente en la unión de un anticuerpo al

antígeno pero que puede exhibir varias funciones efectoras, tales como interacción con el receptor Fc. La región constante de una molécula de inmunoglobulina generalmente tiene una secuencia de aminoácidos más conservada en relación con un dominio variable de inmunoglobulina.

- 5 Como se usa en este documento, el término "cadena pesada" cuando se usa en referencia a un anticuerpo puede referirse a cualquier tipo distinto, p. ej., alfa (α), delta (δ), épsilon (ϵ), gamma (γ) y mu (μ), basado en la secuencia de aminoácidos del dominio constante, que dan lugar a las clases de anticuerpos IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, respectivamente, incluyendo las subclases de IgG, p. ej., IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.
- 10 Como se usa en este documento, el término "cadena ligera" cuando se usa en referencia a un anticuerpo puede referirse a cualquier tipo distinto, p. ej., kappa (κ) o lambda (λ) basado en la secuencia de aminoácidos de los dominios constantes. Las secuencias de aminoácidos de la cadena ligera son bien conocidas en la técnica. En realizaciones específicas, la cadena ligera es una cadena ligera humana.
- 15 Como se usa en este documento, el término "afinidad de unión" significa la fuerza de la suma total de interacciones no covalentes entre un único sitio de unión de una molécula (p. ej., una molécula de unión al antígeno tal como un anticuerpo) y su par de unión (p. ej., un antígeno). A menos que se indique lo contrario, como se usa en este documento, "afinidad de unión" se refiere a afinidad de unión intrínseca que refleja una interacción 1:1 entre miembros de un par de unión (p. ej., anticuerpo y antígeno). La afinidad de una molécula X por su pareja Y generalmente se puede representar mediante la constante de disociación (K_D). La afinidad se puede medir y/o expresar de varias formas conocidas en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, constante de disociación de equilibrio (K_D) y constante de asociación de equilibrio (K_A). La K_D se calcula a partir del cociente de $K_{\text{disociación}}/K_{\text{asociación}}$, mientras que K_A se calcula a partir del cociente de $K_{\text{asociación}}/K_{\text{disociación}}$. $K_{\text{asociación}}$ se refiere a la constante de velocidad de asociación de, p. ej., un anticuerpo a un antígeno, y $K_{\text{disociación}}$ se refiere a la disociación de, p. ej., un anticuerpo de un antígeno. La $K_{\text{asociación}}$ y $K_{\text{disociación}}$ se pueden determinar mediante técnicas estándar conocidas por un experto en la técnica, tales como BIAcore® o KinExA o resonancia de plasmón de superficie.

Como se usa en este documento, una "sustitución de aminoácidos conservadora" es una en la que el residuo de aminoácido se reemplaza con un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. En la técnica se han definido familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (p. ej., lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (p. ej., ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (p. ej., glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína, triptófano), cadenas laterales apolares (p. ej., alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina), cadenas laterales beta ramificadas (p. ej., treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (p. ej., tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). En algunas realizaciones, uno o más residuos de aminoácidos dentro de una(s) CDR o dentro de una(s) región(es) marco de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo pueden reemplazarse con un residuo de aminoácido con una cadena lateral similar.

Las sustituciones conservadoras de aminoácidos, que están abarcadas por la presente divulgación, pueden abarcar residuos de aminoácidos no naturales, que se incorporan típicamente mediante síntesis química de péptidos en lugar de mediante síntesis en sistemas biológicos. Estos incluyen peptidomiméticos y otras formas invertidas de restos de aminoácidos. Los residuos de origen natural se pueden dividir en clases según las propiedades comunes de la cadena lateral:

- 45 hidrófobos: norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
 hidrófilos neutros: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
 ácidos: Asp, Glu;
 básicos: His, Lys, Arg;
 residuos que influyen en la orientación de la cadena: Gly, Pro; y
 50 aromáticos: Trp, Tyr, Phe.

Las sustituciones no conservadoras pueden implicar el intercambio de un miembro de una de estas clases por un miembro de otra clase. Dichos residuos sustituidos pueden introducirse, p. ej., en regiones de un anticuerpo humano que son homólogas con anticuerpos no humanos, o en regiones no homólogas de la molécula. Los ejemplos de sustituciones de aminoácidos conservadoras se exponen en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Sustituciones de aminoácidos

Residuos originales	Sustituciones de ejemplo	Sustituciones preferidas
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn

Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, Norleucina	Leu
Leu	Norleucina, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, Ácido 1,4-diamino-butírico, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, Norleucina	Leu

Como se usa en el presente documento, un "epítipo" es un término en la técnica y se refiere a una región localizada de un antígeno a la que un anticuerpo puede unirse específicamente. Un epítipo puede ser, p. ej., aminoácidos contiguos de un polipéptido (epítipo lineal o contiguo) o un epítipo puede, p. ej., venir junto con dos o más regiones no contiguas de un polipéptido o polipéptidos (epítipo conformacional, no lineal, discontinuo o no contiguo). En algunas realizaciones, el epítipo al que se une un anticuerpo se puede determinar mediante, p. ej., espectroscopia de RMN, estudios de cristalografía de difracción de rayos X, ensayos de ELISA, intercambio de hidrógeno/deuterio acoplado con espectrometría de masas (p. ej., espectrometría de masas por electroaspiración de cromatografía líquida), matriz ensayos de exploración de oligopéptidos basados en y/o mapeo de mutagénesis (p. ej., mapeo de mutagénesis dirigida al sitio). Para la cristalografía de rayos X, la cristalización se puede lograr usando cualquiera de los métodos conocidos en la técnica (p. ej., Giege et al., (1994) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 50 (Pt 4): 339-350; McPherson, (1990) *Eur J Biochem* 189: 1-23; Chayen, (1997) *Structure* 5: 1269-1274; McPherson, (1976) *J Biol Chem* 251: 6300-6303). Anticuerpo: los cristales de antígeno se pueden estudiar usando técnicas de difracción de rayos X bien conocidas y se pueden refinar usando un software informático tal como X-PLOR (Universidad de Yale, 1992, distribuido por Molecular Simulations, Inc.; véase, p. ej., *Meth Enzymol* (1985) Vols. 114 y 115, eds Wyckoff et al.) y BUSTER (Bricogne, (1993) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 49 (Pt 1): 37-60; Bricogne, (1997) *Meth Enzymol* 276A: 361-423, ed. Carter; Roversi et al., (2000) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 56 (Pt 10): 1316-1323). Los estudios de mapeo de mutagénesis se pueden realizar usando cualquier método conocido por un experto en la técnica. Véase, p. ej., Champe et al., (1995) *J Biol Chem* 270: 1388-94 y Cunningham & Wells, (1989) *Science* 244: 1081-85 para una descripción de las técnicas de mutagénesis, incluidas las técnicas de mutagénesis de barrido de alanina y arginina.

Como se usa en este documento, el término "competencia cruzada" significa la situación en la que la interacción entre un antígeno (p. ej., CD70) y una primera molécula de unión al antígeno o fragmento de unión de la misma bloquea, limita, inhibe o bien reduce la capacidad de una molécula de unión al antígeno de referencia o un fragmento de unión de la misma (tal como las moléculas de unión a antígeno, CAR y TCR proporcionadas en este documento) para interactuar con el antígeno. La competencia cruzada puede ser completa, p. ej., la unión de la molécula de unión al antígeno bloquea completamente la capacidad de la molécula de unión de referencia para unirse al antígeno, o puede ser parcial, p. ej., la unión de la molécula de unión al antígeno reduce la capacidad de la molécula de unión de referencia para unirse al antígeno. En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno que compite de forma cruzada con una molécula de unión al antígeno de referencia se une al mismo epítipo o un epítipo superpuesto que la molécula de unión al antígeno de referencia. En otras realizaciones, la molécula de unión al antígeno que compite de forma cruzada con una molécula de unión al antígeno de referencia se une a un epítipo diferente al de la molécula de unión al antígeno de referencia. Se pueden usar numerosos tipos de ensayos de unión competitiva para determinar si una molécula de unión al antígeno compite con otra, p. ej.: radioinmunoensayo directo o indirecto en fase sólida (RIA); inmunoensayo enzimático directo o indirecto en fase sólida (EIA); ensayo de competición en sándwich (Stahli et al., (1983) *Method Enzymol* 9: 242-53); EIA directo con biotina-avidina en fase sólida (Kirkland et al., (1986) *J Immunol* 137: 3614-19); ensayo de marcación directa en fase sólida, ensayo en sándwich de marcación directa en fase sólida (Harlow y Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press); RIA de marcación directa en fase sólida usando como marcador 125 I (Morel et al., (1988) *Molec Immunol* 25: 7-15); EIA directo con biotina-avidina en fase sólida (Cheung et al., (1990) *Virology* 176: 546-52); y RIA marcado directamente (Moldenhauer et al., (1990) *Scand J Immunol* 32: 77-82).

Como se usa en este documento, los términos "se une inmuno-específicamente", "reconoce inmuno-específicamente", "se une específicamente" y "reconoce específicamente" son términos análogos en el contexto de anticuerpos y se refieren a moléculas que se unen a un antígeno (p. ej., epítipo o complejo inmune) tal como dicha unión es entendida por un experto en la técnica. Por ejemplo, una molécula que se une específicamente a un antígeno puede unirse a otros péptidos o polipéptidos, generalmente con menor afinidad determinada, p. ej., por inmunoensayos, BIAcore®, instrumento KinExA 3000 (Sapidyne Instruments, Boise, ID) u otros ensayos conocidos en la técnica. En una realización específica, las moléculas que se unen específicamente a un antígeno se unen al antígeno con un K_A que es al menos

2 logaritmos, 2,5 logaritmos, 3 logaritmos, 4 logaritmos o mayor que el K_A cuando las moléculas se unen a otro antígeno.

5 En otra realización, las moléculas que se unen específicamente a un antígeno (p. ej., CD70), así como las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas) se unen con una constante de disociación (K_d) de aproximadamente 1×10^{-7} M. En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno se une específicamente a un antígeno (p. ej., CD70) con "alta afinidad" cuando K_d es de aproximadamente 1×10^{-9} M a **aproximadamente** 5×10^{-9} M. En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno se une específicamente a un antígeno (p. ej., CD70) con "afinidad muy alta" cuando la K_d es de 1×10^{-10} M a aproximadamente 5×10^{-10} M.

10 En otra realización específica, las moléculas que se unen específicamente a un antígeno no reaccionan de forma cruzada con otras proteínas en condiciones de unión similares. En otra realización específica, las moléculas que se unen específicamente a un antígeno no reaccionan de forma cruzada con otras proteínas distintas de CD70. En una realización específica, en el presente documento se proporciona un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD70 con mayor afinidad que a otro antígeno no relacionado. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD70 (p. ej., CD70 humana) con un 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o mayor afinidad que con otro antígeno no relacionado medido, p. ej., por un radioinmunoensayo, resonancia de plasmón de superficie o ensayo de exclusión cinética. En una realización específica, el grado de unión de un anticuerpo anti-CD70 o fragmento de unión a antígeno del mismo descrito en este documento a una proteína diferente a CD70 no relacionada es menos del 10%, 15% o 20% de la unión del anticuerpo a proteína CD70 medida mediante, p. ej., un radioinmunoensayo.

25 En una realización específica, en el presente documento se proporciona un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a la CD70 humana con mayor afinidad que a otra especie de CD70. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD70 humana con un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% o mayor afinidad que con otra especie de CD70 medida, p. ej., por un radioinmunoensayo, resonancia de plasmón de superficie o ensayo de exclusión cinética. En una realización específica, un anticuerpo o fragmento del mismo descrito en este documento, que se une a CD70 humana, se unirá a otra especie de proteína CD70 con menos del 10%, 15% o 20% de la unión del anticuerpo o fragmento del mismo a la proteína CD70 humana medida, p. ej., mediante un radioinmunoensayo, resonancia de plasmón de superficie o ensayo de exclusión cinética.

35 Un "antígeno" se refiere a cualquier molécula que provoque una respuesta inmune o que sea capaz de unirse a un anticuerpo o una molécula de unión al antígeno. La respuesta inmune puede implicar la producción de anticuerpos o la activación de células inmunológicamente competentes específicas, o ambas. Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que cualquier macromolécula, incluidas prácticamente todas las proteínas o péptidos, puede servir como antígeno. Generalmente, un antígeno puede expresarse de forma endógena, es decir, expresarse mediante ADN genómico, o puede expresarse de manera recombinante, o puede sintetizarse químicamente. Un antígeno puede ser específico de un tejido, tal como una célula cancerosa, o puede expresarse de forma amplia. Además, los fragmentos de moléculas más grandes pueden actuar como antígenos. En una realización, los antígenos son antígenos tumorales. En algunas realizaciones, el antígeno es CD70, que opcionalmente se puede conjugar con un adyuvante tal como hemocianina de lapa californiana (KLH).

45 El término "neutralizante" se refiere a una molécula de unión al antígeno, scFv, anticuerpo o un fragmento del mismo, que se une a un ligando (p. ej., CD70) y previene o reduce el efecto biológico de ese ligando. En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno, scFv, anticuerpo o un fragmento del mismo, bloquea directamente un sitio de unión en el ligando o bien altera la capacidad del ligando para unirse a través de medios indirectos (tal como alteraciones estructurales o energéticas en el ligando). En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno, scFv, anticuerpo o un fragmento del mismo evita que la proteína a la que está unido realice una función biológica.

50 Como se usa en este documento, el término "CD70" significa una molécula que pertenece a la familia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF), y también se conoce como CD27LG y TNFSF7. CD70 es un ligando para CD27 (TNFRSF27). Es un antígeno de superficie en linfocitos T y B activados, pero no en reposo. Induce la proliferación de células T coestimuladas, potencia la generación de células T citotóxicas y contribuye a la activación de las células T. CD70 también juega un papel en la regulación de la activación de las células B, la función citotóxica de las células asesinas naturales y la síntesis de inmunoglobulinas. Véase, p. ej., Goodwin et al., (1993) Cell 73 (3): 447-56 y Bowman et al., (1994) J. Immunol. 152 (4): 1756-61. El término CD70 puede incluir, pero no se limita a, CD70 nativa, una isoforma de CD70 o un homólogo de CD70 entre especies de CD70. CD70 (también conocida como CD27LG, CD27L y TNFSF7) se expresa en la superficie de las células de linfoma de células T y B. Se proporciona la secuencia de aminoácidos de CD70 humana (hCD70) en el NCBI acceso N° NP_001243.1 (GI: 4507605) (SEQ ID NO: 1), y tiene la secuencia de aminoácidos:

MPEEGSGCSVRRRYPYGCVLRAALVPLVAGLVICLVVCIQRFAQAQQ
 QLPLESLGWDVAELQLNHTGPQDPRLYWQGGPALGRSFLHGPELD
 KGQLRIHRDGIYMVHIQVTLAICSSTTASRHHPTTLAVGICSPASRSIS
 LLRLSFHQGCTIASQRLTPLARGDTLCTNLTGILLPSRNTDETFFGVQ
 WVRP

(SEQ ID NO: 1).

5 Los residuos 1-17 de la SEQ ID NO: 1 corresponden a la región citoplásmica de hCD70, los residuos 18-38 corresponden a la región transmembrana de hCD70 y los residuos 39-193 corresponden a la región extracelular de hCD70. Se conoce al menos otra isoforma de hCD70 y se identifica mediante el identificador UniProt P32970-2.

10 Como se usa en el presente documento, CD70 incluye homólogos de CD70 humana y CD70 no humana, así como variantes, fragmentos o formas modificadas postraduccionales de las mismas, que incluyen, pero no se limitan a, formas glicosiladas ligadas a N y O de CD70. Las proteínas CD70 pueden incluir además fragmentos que comprenden todo o una parte de la SEQ ID NO: 1 (p. ej., los aminoácidos 39-193 de la SEQ ID NO: 1, correspondientes a un componente extracelular de hCD70, los aminoácidos 18-193, correspondientes a un componente transmembrana y extracelular de hCD70).

15 Como se usa en el presente documento, el término "autólogo" significa cualquier material derivado del mismo individuo al que posteriormente se volverá a introducir. Por ejemplo, los métodos de terapia de células autólogas modificadas (eACT^{MR}) descritos en este documento implican la recolección de linfocitos de un paciente, que luego se manipulan para expresar un constructo, p. ej., un constructo CAR, y luego se administran de nuevo al mismo paciente.

20 Como se usa en este documento, el término "alogénico" significa cualquier material derivado de un individuo que luego se introduce en otro individuo de la misma especie, p. ej., trasplante alogénico de células T.

25 Como se usa en este documento, los términos "transducción" y "transducido" significan el proceso por el cual se introduce ADN extraño en una célula a través de un vector viral (véase Hartl y Jones (1997) Genetics: Principles and Analysis, 4^a ed, Jones & Bartlett). En algunas realizaciones, el vector es un vector retroviral, un vector de ADN, un vector de ARN, un vector adenoviral, un vector baculoviral, un vector viral de Epstein Barr, un vector papovaviral, un vector viral de vaccinia, un vector viral de herpes simple, un vector de adenovirus asociado, un vector lentiviral o cualquier combinación de los mismos.

30 Como se usa en este documento, el término "cáncer" se refiere a un amplio grupo de diversas enfermedades caracterizadas por el crecimiento incontrolado de células anormales. La división y el crecimiento celular no regulados en el cuerpo dan como resultado la formación de tumores malignos que invaden los tejidos vecinos y también pueden hacer metástasis en partes distantes del cuerpo a través del sistema linfático o el torrente sanguíneo. Un "cáncer" o "tejido canceroso" puede incluir un tumor. Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, cánceres del sistema inmunológico que incluyen linfoma, leucemia, mieloma y otras neoplasias malignas de leucocitos. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación pueden usarse para reducir el tamaño tumoral de un tumor derivado, p. ej., de cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, múltiple mieloma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBC), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma folicular transformado, linfoma esplénico de la zona marginal (SMZL), cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer del pene, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda (ALL) (incluida la ALL de células diferentes de células T), leucemia linfocítica crónica (CLL), tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por asbesto, otras neoplasias malignas de células B y combinaciones de dichos cánceres. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple. El cáncer particular puede responder a la quimioterapia o radioterapia, o el cáncer puede ser refractario. El término "cáncer refractario" significa un cáncer que no es susceptible de una intervención quirúrgica y el cáncer inicialmente no responde a la quimioterapia o radioterapia o el cáncer deja de responder con el tiempo.

60 Como se usa en este documento, el término "efecto antitumoral" significa un efecto biológico que puede presentarse como una disminución en el volumen del tumor, una disminución en el número de células tumorales, una disminución en la proliferación de células tumorales, una disminución en el número de metástasis, un aumento en la supervivencia

general o libre de progresión, un aumento en la esperanza de vida o una mejoría de varios síntomas fisiológicos asociados con el tumor. Un efecto antitumoral también puede referirse a la prevención de la aparición de un tumor, p. ej., una vacuna.

5 Como se usa en este documento, el término "citocina" significa una proteína que no es un anticuerpo que es liberada por una célula en respuesta al contacto con un antígeno específico, en la que la citocina interactúa con una segunda célula para mediar una respuesta en la segunda célula. Una citoquina puede ser expresada de forma endógena por una célula o administrada a un sujeto. Las citocinas pueden ser liberadas por las células inmunes, incluidos los macrófagos, las células B, las células T y los mastocitos para propagar una respuesta inmunitaria. Las citocinas pueden inducir diversas respuestas en la célula receptora. Las citocinas pueden incluir citocinas homeostáticas, quimiocinas, citocinas proinflamatorias, efectoras y proteínas de fase aguda. Por ejemplo, las citocinas homeostáticas, incluidas la interleucina 7 (IL-7) y la interleucina 15 (IL-15), promueven la supervivencia y la proliferación de las células inmunitarias, y las citocinas proinflamatorias pueden promover una respuesta inflamatoria. Los ejemplos de citocinas homeostáticas incluyen, entre otras, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-15 e interferón (IFN) gamma. Los ejemplos de citocinas proinflamatorias incluyen, pero no se limitan a, IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-13, IL-17a, factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, TNF-beta, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)2, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), molécula de adhesión intercelular soluble 1 (sICAM-1), molécula de adhesión vascular soluble 1 (sVCAM-1), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), VEGF-C, VEGF-D y factor de crecimiento placentario (PLGF). Los ejemplos de efectores incluyen, pero no se limitan a, granzima A, granzima B, ligando Fas soluble (sFasL) y perforina. Los ejemplos de proteínas de fase aguda incluyen, pero no se limitan a, proteína C reactiva (CRP) y amiloide A sérico (SAA).

25 Como se usa en el presente documento, el término "quimiocina" significa un tipo de citocina que media la quimiotaxis celular o el movimiento direccional. Los ejemplos de quimiocinas incluyen, entre otros, IL-8, IL-16, eotaxina, eotaxina-3, quimiocinas derivadas de macrófagos (MDC o CCL22), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1 o CCL2), MCP-4, proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP-1 α , MIP-1a), MIP-1 β (MIP-1b), proteína 10 inducida por rayos gamma (IP-10) y quimiocina regulada por activación y el timo (TARC o CCL17).

30 Como se usa en el presente documento, los términos "cantidad terapéuticamente eficaz", "dosis eficaz", "cantidad eficaz" y "dosis terapéuticamente eficaz" de un agente terapéutico, p. ej., células T CAR modificadas genéticamente o células que expresan un TCR que comprende un cadena alfa, cadena beta o ambas cadenas alfa y beta, se usan indistintamente y significan cualquier cantidad que, cuando se usa sola o en combinación con otro agente terapéutico, protege a un sujeto contra la aparición de una enfermedad o promueve la regresión de la enfermedad evidenciada por una disminución en gravedad de los síntomas de la enfermedad, un aumento en la frecuencia y duración de los períodos sin síntomas de la enfermedad, o una prevención del deterioro o discapacidad debido a la aflicción de la enfermedad. La capacidad de un agente terapéutico para promover la regresión de la enfermedad se puede evaluar usando una variedad de métodos conocidos por el médico experto, tal como en sujetos humanos durante ensayos clínicos, en sistemas de modelos animales que predicen la eficacia en humanos, o ensayando la actividad del agente en ensayos *in vitro*.

40 Como se usa en este documento, el término "linfocito" significa un glóbulo blanco que se encuentra en el sistema inmunológico de un vertebrado. Los linfocitos incluyen células asesinas naturales (NK), células T y células B. Las células NK son un tipo de linfocitos citotóxicos (tóxicos para las células) que representan un componente principal del sistema inmunológico inherente. Las células NK rechazan los tumores y las células infectadas por virus mediante el proceso de apoptosis o muerte celular programada. Se les denominó "asesinas naturales" porque no requieren activación para matar células.

50 Las células T juegan un papel principal en la inmunidad mediada por células (sin participación de anticuerpos). Los tipos de células T incluyen:

- 1) células T colaboradoras (p. ej., células CD4⁺);
- 2) células T citotóxicas (también conocidas como TC, linfocitos T citotóxicos, CTL, células T asesinas, células T citolíticas, células T CD8⁺ o células T asesinas);
- 3) células T de memoria, que incluyen:
 - (i) células T_{SCM} madre de memoria que, al igual que las células no modificadas, son CD45RO[—], CCR7⁺, CD45RA⁺, CD62L⁺ (L-selectina), CD27⁺, CD28⁺ e IL-7R α ⁺, pero también expresan grandes cantidades de CD95, IL-2R β , CXCR3 y LFA-1, y muestran numerosos atributos funcionales distintivos de las células de memoria);
 - (ii) células T_{CM} de memoria central, que expresan L-selectina y CCR7, secretan IL-2, pero no IFN γ o IL-4; y
 - (iii) las células T_{EM} efectoras de memoria, sin embargo, no expresan L-selectina o CCR7 pero producen citocinas efectoras tales como IFN γ e IL-4);
- 4) células T reguladoras (Treg, células T supresoras o células T reguladoras CD4+CD25+);
- 5) células T asesinas naturales (NKT);
- 6) células T $\gamma\delta$ (Gamma Delta); y
- 7) células T invariantes asociadas a la mucosa (MAIT).

Las células B juegan un papel principal en la inmunidad humoral (con participación de anticuerpos). Las células B producen anticuerpos y antígenos, cumplen la función de células presentadoras de antígenos (APC) y se convierten en células B de memoria después de la activación por interacción de antígenos.

5 Como se usa en este documento, los términos "modificación genética" o "modificación" se usan indistintamente y significan un método para modificar el genoma de una célula, que incluye, pero no se limita a, eliminar una región codificante o no codificante o una porción del mismo o insertar una región codificante o una parte de la misma. En algunas realizaciones, la célula que se modifica es un linfocito, p. ej., una célula T, que puede obtenerse de un paciente o de un donante. La célula puede modificarse para expresar una construcción exógena, como, p. ej., un receptor de antígeno quimérico (CAR) o un receptor de células T (TCR), que se incorpora al genoma de la célula.

15 Como se usa en este documento, el término "respuesta inmune" significa la acción de una célula del sistema inmune (p. ej., linfocitos T, linfocitos B, células asesinas naturales (NK), macrófagos, eosinófilos, mastocitos, células dendríticas y neutrófilos) y macromoléculas solubles producidas por cualquiera de estas células o el hígado (incluidos los anticuerpos, las citocinas y el complemento) que dan como resultado un direccionamiento, unión, daño, destrucción y/o eliminación selectivos del cuerpo de un vertebrado de patógenos invasores, células o tejidos infectados con patógenos, células cancerosas u otras células anormales o, en casos de autoinmunidad o inflamación patológica, células o tejidos humanos normales.

20 Como se usa en este documento, el término "inmunoterapia" significa el tratamiento de un sujeto afligido o en riesgo de contraer o sufrir una recurrencia de una enfermedad mediante un método que comprende inducir, potenciar, suprimir o bien modificar una respuesta inmune. Los ejemplos de inmunoterapia incluyen, pero no se limitan a, terapias con células T. La terapia con células T puede incluir terapia con células T adoptivas, inmunoterapia con linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), terapia con células autólogas, terapia con células autólogas modificadas (eACT^{MR}) y trasplante alogénico de células T. Los expertos en la técnica reconocerán que los métodos de acondicionamiento descritos en el presente documento mejorarían la eficacia de cualquier terapia de células T trasplantadas. Se describen ejemplos de terapias con células T en la publicación de patente de los Estados Unidos N° 2014/0154228, las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.728.388 y 6.406.699 y la publicación internacional N° WO 2008/081035.

30 Las células T de una inmunoterapia pueden provenir de cualquier fuente. Por ejemplo, las células T se pueden diferenciar *in vitro* de una población de células madre, o las células T se pueden obtener de un sujeto. Las células T también se pueden obtener, p. ej., de células mononucleares de sangre periférica (PBMC), médula ósea, tejido de ganglios linfáticos, sangre del cordón umbilical, tejido del timo, tejido de un sitio de infección, ascitis, derrame pleural, tejido del bazo y tumores. Además, las células T pueden derivarse de una o más líneas de células T disponibles. Las células T también pueden obtenerse de una unidad de sangre extraída de un sujeto usando cualquier cantidad de técnicas conocidas por el experto en la materia, tales como separación y/o aféresis FICOLL^{MR}. En la publicación de patente de los Estados Unidos N° 2013/0287748 se describen métodos adicionales de aislamiento de células T para una terapia con células T.

40 El término "terapia de células autólogas modificadas", abreviado como "eACT^{MR}", también conocido como transferencia de células adoptivas, es un proceso mediante el cual se recolectan las propias células T del paciente y posteriormente se modifican genéticamente para reconocer y dirigir a uno o más antígenos expresados en la superficie celular de una o más células tumorales específicas o neoplasias. Las células T pueden modificarse para expresar, p. ej., un receptor de antígeno quimérico (CAR) o un receptor de células T (TCR). Las células T CAR positivas (CAR+) están modificadas para expresar un CAR. Los CAR pueden comprender, p. ej., un fragmento variable extracelular de cadena sencilla (scFv) con especificidad por un antígeno tumoral particular, que está directa o indirectamente unido a una parte de señalización intracelular que comprende al menos un dominio coestimulador, que está directa o indirectamente unido a al menos un dominio de activación; los componentes pueden disponerse en cualquier orden. El dominio coestimulador se puede derivar, p. ej., de CD28 o CD28T, y el dominio de activación se puede derivar de, p. ej., cualquier forma de CD3-zeta. En algunas realizaciones, el CAR está diseñado para tener dos, tres, cuatro o más dominios coestimuladores. Un scFv de CAR puede diseñarse para dirigirse, p. ej., a CD19, que es una proteína transmembrana expresada por células en el linaje de células B, incluidas todas las células B normales y neoplasias malignas de células B tales como NHL, CLL y ALL que no son de células T. En algunas realizaciones, un CAR se modifica de manera que el dominio coestimulador se exprese como una cadena polipeptídica separada. Se describen ejemplos de terapias y constructos de células T CAR en las publicaciones de patente de los Estados Unidos Nos. 2013/0287748, 2014/0227237, 2014/0099309 y 2014/0050708.

60 Como se usa en este documento, el término "célula *in vitro*" se refiere a cualquier célula que se cultiva *ex vivo*. Una célula *in vitro* puede incluir una célula humana, tal como una célula T o una célula dendrítica, o puede incluir células CHO, sP2/0, de conejo y otras células no humanas. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede incluir una célula T.

65 Como se usa en este documento, el término "paciente" significa cualquier ser humano que está siendo tratado por una condición fisiológica anormal, tal como cáncer o que ha sido diagnosticado formalmente con un trastorno, aquellos sin trastornos formalmente reconocidos, aquellos que reciben atención médica, aquellos en riesgo de desarrollar los trastornos, etc. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en este documento e incluyen sujetos tanto

humanos como animales no humanos. Como se usa en este documento, los términos "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente. En algunas realizaciones, los términos "sujeto" o "paciente" significan cualquier ser humano que padece un cáncer (p. ej., un linfoma o una leucemia).

5 Como se usa en este documento, los términos "péptido", "polipéptido" y "proteína" se usan indistintamente y significan un compuesto que comprende dos o más residuos de aminoácidos unidos covalentemente por enlaces peptídicos. Una proteína o péptido debe contener al menos dos aminoácidos, pero no se impone ninguna limitación al número
10 máximo de aminoácidos que pueden comprender la secuencia de una proteína o péptido. Los polipéptidos incluyen cualquier péptido o proteína que comprenda dos o más aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos. Como se usa en el presente documento, los términos abarcan tanto cadenas cortas, que también se denominan comúnmente en la técnica péptidos, oligopéptidos y oligómeros, p. ej., tal como cadenas más largas, que generalmente se denominan en la técnica proteínas, de las cuales hay muchos tipos. Los "polipéptidos" incluyen, p. ej., fragmentos biológicamente activos, polipéptidos sustancialmente homólogos, oligopéptidos, homodímeros, heterodímeros, variantes de polipéptidos, polipéptidos modificados, derivados, análogos, proteínas de fusión, entre otros. El término
15 "polipéptidos" incluye péptidos naturales, péptidos recombinantes, péptidos sintéticos o una combinación de los mismos.

En algunos aspectos, los polipéptidos tienen eliminaciones, adiciones y/o sustituciones de uno o más aminoácidos de la proteína de unión al antígeno, y en algunas realizaciones preferiblemente no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10
20 sustituciones de aminoácidos en el mismo. Los fragmentos polipeptídicos útiles pueden incluir fragmentos inmunológicamente funcionales de moléculas de unión a antígeno, que incluyen, sin limitarse a, una o más regiones CDR, dominios variables de una cadena pesada y/o ligera, una porción de otras porciones de una cadena de anticuerpo y similares. Los restos que pueden sustituirse por uno o más aminoácidos de una molécula de unión al antígeno incluyen, p. ej., formas D o L de aminoácidos, un aminoácido diferente del aminoácido que normalmente se encuentra en la misma posición de una molécula de unión al antígeno, eliminaciones, aminoácidos no naturales y análogos químicos de aminoácidos. Además, los fragmentos de polipéptidos de moléculas activadoras y/o
25 coestimuladoras y similares están dentro del alcance de la presente divulgación.

Como se usa en este documento, los términos "activación" y "estimulación" y "señal estimuladora" significan una respuesta primaria inducida por la unión de una molécula activadora con su ligando afín, en la que la unión media un evento de transducción de señal. Se proporcionan aquí ejemplos de moléculas activadoras. En un ejemplo, una "molécula activadora" o "molécula estimulante" significa una molécula en una célula T, p. ej., el complejo TCR/CD3, que se une específicamente con un ligando estimulante afín presente en una célula presente en antígeno. Este tipo de señalización a veces se denomina "Señal 1" en el contexto de la activación de las células T.
30

Como se usa en este documento, un "ligando estimulante" significa un ligando que cuando está presente en una célula presentadora de antígeno (p. ej., una APC, una célula dendrítica, una célula B y similares) puede unirse específicamente con una molécula estimulante en una célula T, mediando así una respuesta primaria de la célula T, que incluye, pero no se limita a, activación, iniciación de una respuesta inmune, proliferación y similares. Los ligandos
40 estimuladores incluyen, pero no se limitan a, una molécula del MHC de clase I cargada con un péptido, un anticuerpo anti-CD3, un anticuerpo superagonista anti-CD28 y un anticuerpo superagonista anti-CD2.

Como se usa en el presente documento, el término "señal coestimuladora" significa una señal que, en combinación con una señal primaria tal como la ligadura de TCR/CD3, conduce a una respuesta de células T, tal como, pero sin limitarse a, proliferación y/o sobreexpresión o subregulación de moléculas clave. En un ejemplo, se induce una señal coestimuladora tras la asociación de CD28 en una célula T con su ligando análogo B7 en una célula presentadora de antígeno. Este tipo de señalización a veces se denomina "Señal 2" en el contexto de la activación de las células T.
45

Como se usa en este documento, los términos "molécula coestimuladora" y "ligando coestimulador" significan un compañero de unión análogo en una célula T que se une específicamente con un ligando coestimulador, mediando así una respuesta coestimuladora por la célula T, tal como, pero no limitado a, proliferación. Las moléculas coestimuladoras incluyen, entre otras, CD2, CD3 delta, CD3 epsilon, CD3 gamma, CD4, CD7, CD8alpha, CD8beta, CD11a (ITGAL), CD11b (ITGAM), CD11c (ITGAX), CD11d (ITGAD), CD18 (ITGB2), CD19 (B4), CD27 (TNFRSF7), CD28, CD28T, CD29 (ITGB1), CD30 (TNFRSF8), CD40 (TNFRSF5), CD48 (SLAMF2), CD49a (ITGA1), CD49d (ITGA4),
55 CD49f (ITGA6), CD66a (CEACAM1), CD66b (CEACAM8), CD66c (CEACAM6), CD66d (CEACAM3), CD66e (CEACAM5), CD69 (CLEC2), CD79A (cadena alfa asociada al complejo del receptor del antígeno de células B), CD79B (cadena beta asociada al complejo del receptor del antígeno de células B), CD84 (SLAMF5), CD96 (Tactile), CD100 (SEMA4D), CD103 (ITGAE), CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD158A (KIR2DL1), CD158B1 (KIR2DL2), CD158B2 (KIR2DL3), CD158C (KIR3DP1), CD158D (KIRDL4), CD158F1 (KIR2DL5A), CD158F2 (KIR2DL5B), CDPL (CD158K) DNAM1, CD229 (SLAMF3), CD244 (SLAMF4), CD247 (CD3-zeta), CD258 (LIGHT), CD268 (BAFFR), CD270 (TNFSF14), CD272 (BTLA), CD276 (B7-H3), CD279 (PD-1), CD314 (NKG2D), CD319 (SLAMF7), CD335 (NK-p46), CD336 (NK-p44), CD337 (NK-p30), CD352 (SLAMF6), CD353 (SLAMF8), CD355 (CRTAM), CD357 (TNFRSF18), coestimulador inducible de células T (ICOS), LFA-1 (CD11a/CD18), NKG2C, DAP-10, ICAM-1, NKp80 (KLRF1), IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alfa, LFA-1, SLAMF9, LAT, GADS (GrpL), SLP-76 (LCP2), PAG1/CBP, PD-1, un ligando CD83, receptor Fc gamma, molécula MHC clase 1, molécula MHC clase 2, una proteína receptora de TNF, una proteína de inmunoglobulina, un receptor de citocina, una integrina, receptores de
65

células NK activadoras, un receptor de ligando Toll y/o fragmentos o combinaciones de los mismos.

Los términos "reducir" y "disminuir" se usan indistintamente en el presente documento e indican cualquier cambio que sea menor que el original. "Reducir" y "disminuir" son términos relativos que requieren una comparación entre las mediciones previas y posteriores. Los términos "reducir" y "disminuir" incluyen agotamientos completos.

Como se usa en este documento, los términos "tratamiento" de un sujeto y "tratar" a un sujeto significa cualquier tipo de intervención o proceso realizado en, o la administración de un agente activo al sujeto con el objetivo de revertir, aliviar, mejorar, inhibir, ralentizar o prevenir la aparición, progresión, desarrollo, gravedad o recurrencia de un síntoma, complicación o afección, o indicios bioquímicos asociados con una enfermedad. En una realización, "tratamiento" o "tratar" incluye una remisión parcial, como se define ese término en el contexto de un régimen terapéutico dado. En otra realización, "tratamiento" o "tratar" incluye una remisión completa, como se define ese término en el contexto de un régimen terapéutico dado.

Como se usa en este documento, el término "porcentaje de identidad" significa el porcentaje de residuos idénticos entre los aminoácidos o nucleótidos en las moléculas comparadas. Para estos cálculos, los vacíos en las alineaciones (si los hay) deben tratarse mediante un modelo matemático o programa informático particular (es decir, un "algoritmo"). Los métodos que pueden usarse para calcular la identidad de los ácidos nucleicos o polipéptidos alineados incluyen los descritos en *Computational Molecular Biology*, (Lesk, ed.), (1988) Nueva York: Oxford University Press; *Biocomputing Informatics and Genome Projects*, (Smith, ed.), 1993, Nueva York: Academic Press; *Computer Analysis of Sequence Data, Parte I*, (Griffin y Griffin, eds.), 1994, Nueva Jersey: Humana Press; von Heinje, (1987) *Sequence Analysis in Molecular Biology*, Nueva York: Academic Press; *Sequence Analysis Primer*, (Gribskov y Devereux, eds.), 1991, Nueva York: M. Stockton Press; y Carillo et al., (1988) *J. Applied Math.* 48: 1073.

Al calcular el porcentaje de identidad, las secuencias que se comparan se alinean de una manera que proporciona la mayor coincidencia entre las secuencias. El programa informático utilizado para determinar el porcentaje de identidad puede ser, p. ej., MOE (Chemical Computing Group) o DNASTAR (Universidad de Wisconsin, Madison, WI). El algoritmo informático GAP puede usarse para alinear los dos polipéptidos o polinucleótidos para los que se va a determinar el porcentaje de identidad de secuencia. Las secuencias se alinean para un emparejamiento óptimo de sus respectivos aminoácidos o nucleótidos (el "intervalo emparejado", según lo determinado por el algoritmo). Una penalización de apertura de espacio (que se calcula como 3 veces la diagonal promedio, en la que la "diagonal promedio" es el promedio de la diagonal de la matriz de comparación que se está utilizando; la "diagonal" es la puntuación o número asignado a cada coincidencia perfecta de aminoácidos por la matriz de comparación particular) y una penalización por extensión del espacio (que normalmente es 1/10 veces la penalización por apertura del espacio), así como una matriz de comparación como PAM 250 o BLOSUM 62 se utilizan junto con el algoritmo. En algunas realizaciones, el algoritmo también utiliza una matriz de comparación estándar (véase, p. ej., Dayhoff et al., (1978) *Atlas of Protein Sequence and Structure* 5: 345-352 para la matriz de comparación PAM 250; Henikoff et al., (1992) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 89: 10915-10919 para la matriz de comparación BLOSUM 62).

Algunos esquemas de alineación para alinear dos secuencias de aminoácidos pueden dar como resultado el emparejamiento de solo una región corta de las dos secuencias, y esta pequeña región alineada puede tener una identidad de secuencia muy alta aunque no exista una relación significativa entre las dos secuencias de longitud completa. Por consiguiente, el método de alineación seleccionado (p. ej., el programa GAP) se puede ajustar si se desea para dar como resultado una alineación que abarque al menos 50 aminoácidos contiguos del polipéptido diana.

Varios aspectos de la divulgación se describen con más detalle en las siguientes subsecciones.

II. Moléculas de unión a antígenos y polinucleótidos que las codifican

La presente divulgación está dirigida a moléculas de unión a antígeno, incluidos anticuerpos, que se unen específicamente a CD70, moléculas que comprenden esta secuencia (tal como los CAR y TCR descritos en este documento) y células que presentan dichas moléculas, y/o moléculas de unión a antígeno que compiten entre sí con una o más moléculas de unión a antígeno descritas en el presente documento (es decir, una o más de las descritas en las Figuras 7A-7H y/o descritas en el Listado de secuencias adjunto). También se proporcionan polinucleótidos que codifican las moléculas de unión al antígeno y forman un aspecto de la presente divulgación. Las moléculas de unión a antígeno pueden formar un componente de unión a antígeno de uno o más de los CAR y TCR descritos en el presente documento.

Un anticuerpo o molécula de unión al antígeno codificada por la presente divulgación puede ser de cadena sencilla o doble. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno es de cadena sencilla. En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno se selecciona del grupo que consiste en un scFv, un Fab, un Fab', un Fv, un F(ab')₂, un dAb y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende un scFv. En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno comprende una cadena sencilla, en la que la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera están conectadas por un enlazador para formar un scFv (p. ej., una molécula de unión al antígeno de la presente divulgación). En algunas realizaciones, la VH está ubicada en el terminal N del enlazador y la VL está ubicada en el terminal C del

enlazador. En otras formas de realización, la VL está ubicada en el terminal N del enlazador y la VH está ubicada en el terminal C del enlazador. En algunas realizaciones, el enlazador comprende al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 13, al menos aproximadamente 15, al menos aproximadamente 18, al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 25, al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 35, al menos aproximadamente 40, al menos aproximadamente 45, al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 60, al menos aproximadamente 70, al menos aproximadamente 80, al menos aproximadamente 90 o al menos aproximadamente 100 aminoácidos. En algunas realizaciones, el enlazador comprende entre aproximadamente 8 aminoácidos y aproximadamente 18 aminoácidos (p. ej., 10 aminoácidos). Ejemplos de enlazadores adecuados para unir una VH a una VL para formar un scFv (p. ej., una molécula de unión al antígeno de la presente divulgación) incluyen (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₃ (SEQ ID NO: 80) y GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO: 81).

En algunas realizaciones, las moléculas de unión a antígeno de la presente divulgación se unen específicamente a CD70, moléculas que comprenden esta secuencia y células que presentan tales moléculas. En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno de la presente divulgación se une específicamente a CD70, con una K_D de menos de 1 × 10⁻⁶ M, menos de 10⁻⁷ M, menos de 1 × 10⁻⁸ M, o menos de 1 × 10⁻⁹ M. En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno se une específicamente a CD70, con una K_D de menos de 1 × 10⁻⁷ M. En otra realización, una molécula de unión al antígeno se une específicamente a la SEQ ID NO: 1, así como las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, con una K_D de menos de 1 × 10⁻⁸ M. En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno se une a CD70, con una K_D de aproximadamente 1 × 10⁻⁷ M, aproximadamente 2 × 10⁻⁷ M, aproximadamente 3 × 10⁻⁷ M, aproximadamente 4 × 10⁻⁷ M, aproximadamente 5 × 10⁻⁷ M, aproximadamente 6 × 10⁻⁷ M, aproximadamente 7 × 10⁻⁷ M, aproximadamente 8 × 10⁻⁷ M, aproximadamente 9 × 10⁻⁷ M, aproximadamente 1 × 10⁻⁸ M, aproximadamente 2 × 10⁻⁸ M, aproximadamente 3 × 10⁻⁸ M, aproximadamente 4 × 10⁻⁸ M, aproximadamente 5 × 10⁻⁸ M, aproximadamente 6 × 10⁻⁸ M, aproximadamente 7 × 10⁻⁸ M, aproximadamente 8 × 10⁻⁸ M, aproximadamente 9 × 10⁻⁸ M, aproximadamente 1 × 10⁻⁹ M, aproximadamente 2 × 10⁻⁹ M, aproximadamente 3 × 10⁻⁹ M, aproximadamente 4 × 10⁻⁹ M, aproximadamente 5 × 10⁻⁹ M, aproximadamente 6 × 10⁻⁹ M, aproximadamente 7 × 10⁻⁹ M, aproximadamente 8 × 10⁻⁹ M, aproximadamente 9 × 10⁻⁹ M, aproximadamente 1 × 10⁻¹⁰ M, o aproximadamente 5 × 10⁻¹⁰ M. La K_D se puede calcular utilizando metodologías estándar, como se describe en este documento.

En realizaciones específicas, una molécula de unión al antígeno de la presente divulgación es un anticuerpo, o scFv formado a partir del mismo, identificado en el presente documento como Clon 8G1 o Clon 1C8 o 6E9. Cada una de las moléculas de unión a antígeno descritas comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera, codificantes, variables y CDR, según se proporciona y etiqueta:

Secuencia de codificación de ADN del clon 8G1 VH

CAAGAGCAGCTGGTTGAGTCTGGGGGCGGCGTCGTCCAACCCGGC
 CGGAGTCTGAGGTTGTCCTGCGCTGCAAGCGGATTTACATTTTCAT
 CTTACGGCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAAGGGCTGG
 AGTGGGTCGCGGTGACTTGGTACGACGGCTCCAATAAGTATTATG
 GGGATTCCGTGAAAGGTCGATTCACAATTAGCAGGGATAACTCCA
 AAAACACACTGTATCTCCAAATGAACTCCTTGAGGGCCGAGGACA
 CGGCCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTAAAGG
 GATATGCtATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCACAGTTACTGTCA
 GTTCA (SEQ ID NO: 2)

Clon 8G1 de VH con los AA (CDR subrayadas)

QEQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE
 WVAVTWYDGSNKYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT
 AVYYCARDLLRGVKGYAMDVWGQTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)

Clon 8G1 de la CDR1 de VH con los AA
 GFTFSSY
 (SEQ ID NO: 71)

Clon 8G1 de la CDR2 de VH con los AA
 WYDGSN
 (SEQ ID NO: 72)

Clon 8G1 de la CDR3 de VH con los AA

DLLRGVKGYAMDV
(SEQ ID NO: 64)

Secuencia de codificación de ADN del clon 8G1 de VL

5
GAAATCGTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCC
GGAGAGCGAGCCACTTTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCACTTAGA
CGCATTATTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCCAGGCGCCC
AGGCTGCTGATATACGATGTGTTTCGATAGGGCCACGGGTATCCCC
GATAGGTTCTCTGGCGGGGGGTCCGGGACTGACTTCACCCTCACT
ATATCACGACTCGAGCCGAAGACTTCGCAGTTTATTATTGCCAG
CAGTACTCCGACTCCCCATTCACCTTCGGCCCTGGTACCAAAGTG
GATATTAACGG (SEQ ID NO: 4)

Clon 8G1 de VL con los AA (CDR subrayadas)

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLRRIYLAWYQQKPGQAPRLLI
YDVFDRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSDSPF
TFGPGT
10 KVDIKR (SEQ ID NO: 5)

Clon 8G1 de la CDR1 de VL con los AA
RASQSLRRIYLA
(SEQ ID NO: 53)

15 Clon 8G1 de la CDR2 de VL con los AA
DVFDRAT
(SEQ ID NO: 54)

20 Clon 8G1 de la CDR3 de VL con los AA
QQYSDSPFT
(SEQ ID NO: 55)

Secuencia de codificación de ADN del clon 1C8 de VH

25 CAGGTGCAGCTCCAAGAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCA
CAGACACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTATCATT
CAGGCGGCTACTATTGGTCCCTGGATTAGACAACATCCGGGAAAGG
GTCTTGAATGGATCGGCTATATTTTCTACAGCGGGAGTACGGATT
ACAATCCTAGTCTCAAGAGCCGCGTTACCATTTTCAGTGGATACTT
CAAAAACCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTTCTGTAACAGCTGCTG
ACACAGCCGTGTAATAATTGCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCC
TGTTTGACCACTGGGGGCAAGGCACTCTTGTGACGGTGTCAAGT

(SEQ ID NO: 6)

30 Clon 1C8 de VH con los AA (CDR subrayadas)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSIISGGYYWSWIRQHPGKGL
EWIGYIFYSGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVY
YCARSGYSYALFDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 7)

35 Clon 1C8 de la CDR1 de VH con los AA
GDSIISGGY
(SEQ ID NO: 73)

40 Clon 1C8 de la CDR2 de VH con los AA
FYSGS
(SEQ ID NO: 74)

Clon 1C8 de la CDR3 de VH con los AA
SGYSYALFDH
(SEQ ID NO: 67)

5 Secuencia de codificación de ADN del clon 1C8 de VL

GACATTCAAATGACGCAGTCCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGTC
GGCGACCGAGTGACCATCAGCTGCCGAGCATCCCAGTTTATCGGT
AGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAA
GGTCTGATCTACGCTGAGAGCAGTCTGCAATCCGGCGTACCTAG
CAGGTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGAACCGAGTTCACCCTGACAAT
TAGCTCCTTGAGCCCGAGGATTTGCTCGCTATTACTGTCAACAG
AGTTATCAACCCCTTTTACATTCGGACAGGGAATAAAGTTGAA
ATTAAGAGG (SEQ ID NO: 8)

Clon 1C8 de VL con los AA (CDR subrayadas)

10 DIQMTQSPSSLSASVGDRTISCRASQFIGRYFNWYQQQPGKAPKVL
YAESSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFARYYCQQSYSTPFT
FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 9)

Clon 1C8 de la CDR1 de VL con los AA
RASQFIGRYFN
(SEQ ID NO: 56)

15

Clon 1C8 de la CDR2 de VL con los AA
AESSLQS
(SEQ ID NO: 57)

20

Clon 1C8 de la CDR3 de VL con los AA
QQSYSTPFT
(SEQ ID NO: 58)

25 Secuencia de codificación de ADN del clon 6E9 de VH

CAGGTACACCTGGTGCAGAGCGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGG
CGCATCCGTACGCGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGATACACTTTTAC
TTCTTACTATCTGCATTGGGTCAGGCAGGCACCGGGTCAGGGACT
GGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCAAGCGGAGGGAGTACGTCAT
ATGATCAGAAGTTTCAAGGTAGGTTTACCATGACACGGGACACGT
CAACGAGTACCGTCTACATGGAGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAG
ACACCGCAGTCTACTACTGCGCACGCGATTATGGAGACTATGTCT
TTGACTATTGGGGGCAGGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAGC (SEQ
ID NO: 10)

Clon 6E9 de VH con los AA (CDR subrayadas)

30 QVHLVQSGAEVKKPGASVRVSKASGYTFTSYLHWVRQAPGQGL
EWMGIVDPSGGSTSYDQKFQGRFTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA
VYYCARDYGDYVFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 11)

Clon 6E9 de la CDR1 de VH con los AA
GYTFTSY
(SEQ ID NO: 75)

35

Clon 6E9 de la CDR2 de VH con los AA
DPSGGS
(SEQ ID NO: 76)

40

Clon 6E9 de la CDR3 de VH con los AA

DYGDYVFDY
(SEQ ID NO: 70)

Secuencia de codificación de ADN del clon 6E9 de VL

5
CAAAGCGTACTGACACAGCCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGGC
CAAAGGGTTACAATCAGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTAACATAGGT
ACCAACACGGTGAAGTGGTACCAGCAGTTGCCTGGCACAGCGCCT
CAGCTGCTCATCTATATCAACAATCAGCGGCCAAGTGGCGTGCC
GATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACCAGCGCTAGCTTGGA
ATCAGTGGCCTTCAATCCGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCG
ACCTGGGACGATAGCCTGAACGGCCCCGTCGTGGGCGGCGGGAC
GAAACTGACAGTGTTGGGC (SEQ ID NO: 12)

Clon 6E9 de VL con los AA (CDR subrayadas)

10
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGTNTVNWYQQLPGTAPQLL
IYINNQRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCATWDDSL
NGPVVGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 13)

Clon 6E9 de la CDR1 de VL con los AA
SGSSSNIGTNTVN
(SEQ ID NO: 59)

15
Clon 6E9 de la CDR2 de VL con los AA
INNQRPS
(SEQ ID NO: 60)

20
Clon 6E9 de la CDR3 de VL con los AA
ATWDDSLNGPVV
(SEQ ID NO: 61)

25
En una realización, las moléculas de unión a antígeno de la presente divulgación son anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos (p. ej., scFv). En una realización, los anticuerpos y las moléculas de unión a antígeno de la presente divulgación comprenden al menos una CDR expuesta en la Figura 6. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona hibridomas capaces de producir los anticuerpos y moléculas de unión a antígenos descritos en este documento, y también métodos para producir anticuerpos a partir de hibridomas, como se describe en este documento y como se conoce en la técnica.

30
Una molécula de unión al antígeno de la presente divulgación también puede ser un anticuerpo monoclonal humanizado, a partir del cual se puede generar un scFv, que luego puede formar un componente de un CAR o TCR proporcionado en el presente documento. En una realización, un anticuerpo monoclonal humanizado comprende el dominio variable de un anticuerpo murino o de conejo (o todo o parte del sitio de unión al antígeno del mismo) y un dominio constante derivado de un anticuerpo humano. Alternativamente, un fragmento de anticuerpo humanizado puede comprender un sitio de unión al antígeno de un anticuerpo monoclonal murino o de conejo y un fragmento de dominio variable (que carece del sitio de unión al antígeno) derivado de un anticuerpo humano. Los procedimientos para la producción de anticuerpos monoclonales diseñados incluyen los descritos en Riechmann et al., (1988) Nature 332: 323; Liu et al., (1987) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 84: 3439; Larrick et al., (1989) BioTechnology 7: 934; y Winter et al., (1993) TIPS 14: 139. En una realización, el anticuerpo quimérico es un anticuerpo injertado con CDR. Las técnicas para humanizar anticuerpos se discuten, p. ej., en la patente de los Estados Unidos N° 5.869.619; 5.225.539; 5.821.337; 5.859.205; 6.881.557; Padlan et al., (1995) FASEB J. 9: 133-39; Tamura et al., (2000) J. Immunol. 164: 1432-41; Zhang et al., (2005) Mol. Immunol. 42 (12): 1445-1451; Hwang et al., Methods. (2005) 36 (1): 35-42; Dall'Acqua et al., (2005) Methods 36 (1): 43-60; y Clark, (2000) Immunology Today 21 (8): 397-402.

45
Una molécula de unión al antígeno de la presente divulgación también puede ser un anticuerpo monoclonal completamente humano, a partir del cual se puede generar un scFv, que luego puede formar un componente de un CAR o TCR proporcionado en el presente documento. Pueden generarse anticuerpos monoclonales completamente humanos mediante cualquier cantidad de técnicas con las que estarán familiarizados los expertos en la técnica. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a, transformación del virus de Epstein Barr (EBV) de células sanguíneas periféricas humanas (p. ej., que contienen linfocitos B), inmunización *in vitro* de células B humanas, fusión de células del bazo de ratones transgénicos inmunizados que portan genes de inmunoglobulina humana injertados, aislamiento de bibliotecas de fagos de la región V de inmunoglobulina humana u otros procedimientos conocidos en la técnica y basados en la divulgación en este documento.

Se han desarrollado procedimientos para generar anticuerpos monoclonales humanos en animales no humanos. Por ejemplo, se han preparado ratones en los que uno o más genes de inmunoglobulina endógenos han sido inactivados por diversos medios. Se han introducido genes de inmunoglobulina humana en ratones para reemplazar los genes inactivados de ratón. En esta técnica, los elementos del locus de la cadena ligera y pesada humana se introducen en cepas de ratones derivadas de líneas de células madre embrionarias que contienen alteraciones específicas de los loci de la cadena pesada y ligera endógena (véase también Bruggemann et al., (1997) *Curr Opin. Biotechnol.* 8: 455-58).

Se describen ejemplos de técnicas para la producción y uso de animales transgénicos para la producción de anticuerpos humanos o parcialmente humanos en las patentes de los Estados Unidos N° 5.814.318, 5.569.825 y 5.545.806; Davis et al., *Antibody Engineering: Methods and Protocols*, (Lo, ed) Humana Press, NJ, 191-200 (2003); Kellermann et al., (2002) *Curr Opin Biotechnol.* 13: 593-97; Russel et al., (2000) *Infect Immun.* 68: 1820-26; Gallo et al., (2000) *Eur J. Immun.* 30: 534-40; Davis et al., (1999) *Cancer Metastasis Rev.* 18: 421-25; Green, (1999) *J Immunol Methods* 231: 11-23; Jakobovits, (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 31: 33-42; Green et al., (1998) *J Exp Med.* 188: 483-95; Jakobovits, (1998) *Exp. Opin. Invertir. Drogas.* 7: 607-14; Tsuda et al., (1997) *Genomics*, 42: 413-21; Mendez et al., (1997) *Nat. Genet.* 15: 146-56; Jakobovits, (1994) *Curr Biol.* 4: 761-63; Arbones et al., (1994) *Immunity* 1: 247-60; Green et al., (1994) *Nat. Genet.* 7: 13-21; Jakobovits et al., (1993) *Nature* 362: 255-58; Jakobovits et al., (1993) *Proc Natl Acad Sci* 90: 2551-55; Chen et al., (1993) *Intl Immunol* 5: 647-656; Choi et al., (1993) *Nature Genetics* 4: 117-23; Fishwild et al., (1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-51; Lonberg et al., (1994) *Nature* 368: 856-59; Lonberg, (1994) *Handbook of Experimental Pharmacology* 113: 49-101; Neuberger, (1996) *Nature Biotech* 14: 826; Taylor et al., (1992) *Nucleic Acids Research* 20: 6287-95; Taylor et al., (1994) *Intl Immunol* 6: 579-91; Tomizuka et al., (1997) *Nature Genetics* 16: 133-43; Tomizuka et al., (2000) *Proc Nat Acad Sci USA* 97: 722-27; Tuailon et al., (1993) *Proc Nat Acad Sci* 90: 3720-24; Tuailon et al., (1994) *J Immunol* 152: 2912-20.; Lonberg et al., (1994) *Nature* 368: 856; Taylor et al., (1994) *Intl Immunol* 6: 579; patente de los Estados Unidos N° 5.877.397; Bruggemann et al., (1997) *Curr. Opin. Biotechnol.* 8: 455-58; Jakobovits et al., (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764: 525-35.

Un método adicional para obtener moléculas de unión a antígeno de la presente divulgación es mediante el uso de presentación en fagos, que está bien establecido para este propósito. Véase, p. ej., Winter et al., (1994) *Ann. Rev. Immunol.* 12: 433-55; Burton et al., (1994) *Adv. Immunol* 57: 191-280. Se pueden crear bibliotecas combinatorias de genes de región variable de inmunoglobulina humana o murina en vectores de fagos que se pueden cribar para seleccionar fragmentos de Ig (Fab, Fv, sFv o multímeros de los mismos) que se unen al scFv FMC63, así como moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas. Véase, p. ej., la patente de los Estados Unidos N° 5.223.409; Huse et al., (1989) *Science* 246: 1275-81; Sastry et al., (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 86: 5728-32; Alting-Mees et al., (1990) *Strategies in Molecular Biology* 3: 1-9; Kang et al., (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 88: 4363-66; Hoogenboom et al., (1992) *J. Mol. Biol.* 227: 381-388; Schleich et al., (1997) *Hybridoma* 16: 47-52 y las referencias allí citadas. Por ejemplo, una biblioteca que contiene una pluralidad de secuencias de polinucleótidos que codifican fragmentos de la región variable de Ig se puede insertar en el genoma de un bacteriófago filamentoso, tal como los vectores del fago M13 o lambda (λ ImmunoZap^{MR} (H) y λ ImmunoZap^{MR} (L) (Stratagene, La Jolla, CA) también se puede usar en este enfoque) o una variante del mismo, en el marco con la secuencia que codifica una proteína de la cubierta del fago.

Brevemente, el ARNm se aísla de una población de células B y se usa para crear bibliotecas de expresión de ADNc de inmunoglobulina de cadena pesada y ligera en los vectores λ ImmunoZap^{MR} (H) y λ ImmunoZap^{MR} (L). Estos vectores pueden seleccionarse individualmente o coexpresarse para formar fragmentos Fab o anticuerpos. Las placas positivas se pueden convertir posteriormente en un plásmido no lítico que permite una expresión de alto nivel de fragmentos de anticuerpos monoclonales de *E. coli*.

En una realización, en un hibridoma, las regiones variables de un gen que expresa un anticuerpo monoclonal de interés se amplifican usando cebadores de nucleótidos. Estos cebadores pueden ser sintetizados por un experto en la técnica, o pueden adquirirse a través de fuentes comerciales, que también venden cebadores para regiones variables de ratón y humano, incluidos, entre otros, cebadores para regiones V_H, V_L, C_H y C_L. Estos cebadores pueden usarse para amplificar regiones variables de cadena ligera o pesada, que luego pueden insertarse en vectores. A continuación, estos vectores pueden introducirse en sistemas basados en *E. coli*, levaduras o mamíferos para la expresión. Se pueden producir grandes cantidades de una proteína monocatenaria que contiene una fusión de los dominios V_H y V_L usando estos métodos.

Una vez que las células que producen las moléculas de unión a antígeno proporcionadas en este documento se han obtenido usando cualquiera de las técnicas de inmunización y otras técnicas descritas anteriormente, los genes de anticuerpos específicos pueden clonarse aislando y amplificando ADN o ARNm a partir de los mismos de acuerdo con procedimientos estándar como se describe en este documento. Los anticuerpos producidos a partir de los mismos pueden secuenciarse y las CDR identificadas y el ADN que codifica las CDR pueden manipularse como se describe para generar otros anticuerpos de acuerdo con la presente divulgación.

Los expertos en la técnica entenderán que algunas proteínas, tal como los anticuerpos, pueden sufrir diversas modificaciones postraduccionales. El tipo y el alcance de estas modificaciones a menudo depende de la línea de células huésped utilizada para expresar la proteína, así como de las condiciones de cultivo. Tales modificaciones

pueden incluir variaciones en la glicosilación, oxidación de metionina, formación de dicetopiperizina, isomerización de aspartato y desamidación de asparagina. Una modificación frecuente es la pérdida de un residuo básico del terminal carboxilo (tal como lisina o arginina) debido a la acción de las carboxipeptidasas (como se describe, p. ej., en Harris, (1995) J Chromatog 705: 129-34).

5 Un método alternativo para la producción de un anticuerpo monoclonal murino es inyectar las células de hibridoma en la cavidad peritoneal de un ratón singénico, p. ej., un ratón que ha sido tratado (p. ej., cebado con pristano) para promover la formación de fluido ascítico que contiene el anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales se pueden aislar y purificar mediante una variedad de técnicas bien establecidas. Dichas técnicas de aislamiento incluyen cromatografía de afinidad con proteína A Sefarosa, cromatografía de exclusión por tamaño y cromatografía de intercambio iónico (véase, p. ej., Baines y Thorpe, (1992) en Methods in Molecular Biology, 10: 79-104 (The Humana Press)). Los anticuerpos monoclonales pueden purificarse mediante cromatografía de afinidad utilizando un ligando apropiado seleccionado en función de las propiedades particulares del anticuerpo (p. ej., isotipo de cadena pesada o ligera, especificidad de unión, etc.). Ejemplos de un ligando adecuado, inmovilizado sobre un soporte sólido, incluyen Proteína A, Proteína G, un anticuerpo anti-región constante (cadena ligera o cadena pesada) y un anticuerpo anti-idiotipo.

20 La presente divulgación proporciona moléculas de unión a antígenos (p. ej., de scFv) que se unen específicamente a CD70, moléculas que comprenden esta secuencia y células que presentan tales moléculas. Las moléculas de unión a antígeno que compiten de forma cruzada con las moléculas de unión a antígeno descritas en el presente documento forman otro aspecto de la presente divulgación.

25 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 5, 7, 9, 11 o 13. En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia, en el que el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 62, 65, 68, 71, 73, 75, 77, 78 y 79.

30 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 5, 7, 9, 11 o 13, en el que el anticuerpo de referencia comprende una CDR2 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 63, 66, 69, 72, 74, 76, 63, 66 y 69.

35 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 5, 7, 9, 11 o 13, en el que el anticuerpo de referencia comprende una CDR3 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64, 67 y 70.

40 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 5, 7, 9, 11 o 13, en el que el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 53, 56 y 59.

45 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 5, 7, 9, 11 o 13, en el que el anticuerpo de referencia comprende una CDR2 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 54, 57 y 60.

50 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 5, 7, 9, 11 o 13, en el que el anticuerpo de referencia comprende una CDR3 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 55, 58 y 61.

55 En algunas realizaciones, un anticuerpo o molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, se une al mismo o un epítipo superpuesto tal como un anticuerpo de referencia descrito en este documento (p. ej., los que comprenden secuencias presentadas en este documento, que puede comprender una CDR presentada en la Figura 6).

60 En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno se une al mismo epítipo o al epítipo solapado como anticuerpo de referencia.

II.A. Clon 8G1

65 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una CDR1 de VH que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos

GFTFSSY (SEQ ID NO: 71).

5 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una CDR2 de VH que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos WYDGSN (SEQ ID NO: 72).

10 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una CDR3 de VH que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos DLLRGVKGYAMDV (SEQ ID NO: 64).

15 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una VH de cadena pesada que comprende: (a) una CDR1 de VH que comprende, que consiste en, o consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos GFTFSSY (SEQ ID NO: 71); y/o (b) una CDR2 de VH que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos WYDGSN (SEQ ID NO: 72); y/o (c) una CDR3 de VH que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos DLLRGVKGYAMDV (SEQ ID NO: 64).

20 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH, en el que la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH comprenden una secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH presentada en la Figura 6.

25 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH, en el que la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH comprenden la secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de una molécula de unión al antígeno presentada en las Figuras. 6 y 7A (SEQ ID NOs: 71, 72 y 64, respectivamente).

30 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una secuencia de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la Figura 7A. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una secuencia de la región variable de la cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 3.

35 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una o más de cualquiera de las CDR de VH enumeradas anteriormente o descritas en Figura 6. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende las regiones marco (FR) de VH descritas en el presente documento. En realizaciones específicas, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende una FR de VH como se expone en, o puede derivarse de, las secuencias presentadas en la Figura 7A (p. ej., uno, dos, tres o cuatro de las FR en una secuencia de la Figura 7A).

40 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una secuencia de cadena pesada descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7A). En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos QEQLVESGGGVVQPGKSLRSLRSLCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVTWYD GSNKYYGDSVK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLRGVKGYA MDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 3), codificada por el ácido nucleico

CAAGAGCAGCTGGTTGAGTCTGGGGGCGGCGTCCAAACCCGGCCGGAGTCT
 GAGGTTGTCTGCGCTGCAAGCGGATTTACATTTTCATCTTACGGCATGCACTG
 GGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTCGCGGTGACTTGGTACG
 ACGGCTCCAATAAGTATTATGGGGATTCCGTGAAAGGTGCGATTACAATTAGCA
 GGGATAACTCCAAAAACACACTGTATCTCCAAATGAACTCCTTGAGGGCCGAG
 GACACGGCCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTAAAGGGATAT
 GCtATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCACAGTTACTGTCAAGTTCA (SEQ ID NO:
 2).

55

En varias realizaciones, la región variable de la cadena pesada es 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 3.

5 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una CDR1 de VL que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos RASQSLRRIYLA (SEQ ID NO: 53).

10 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una CDR2 de VL que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos DVFDRAT (SEQ ID NO: 54).

15 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una CDR3 de VL que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos QQYSDSPFT (SEQ ID NO: 55).

20 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una VL de cadena pesada que comprende: (a) una CDR1 de VL que comprende, que consiste en, o consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos RASQSLRRIYLA (SEQ ID NO: 53); y/o (b) una CDR2 de VL que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos DVFDRAT (SEQ ID NO: 54); y/o (c) una CDR3 de VL que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos QQYSDSPFT (SEQ ID NO: 55).

30 En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, en donde el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en la que la CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL comprenden la secuencia de aminoácidos de una CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL presentada en la Figura 6.

35 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una secuencia de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la Figura 7B. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una secuencia de la región variable de la cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 5.

40 En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, en las que el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende las regiones marco (FR) de VL descritas en este documento. En realizaciones específicas, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende las FR de VL de una secuencia de aminoácidos como se expone en, o puede derivarse de, las secuencias presentadas en la Figura 7B (p. ej., una, dos, tres o cuatro de las FR en una secuencia de la Figura 7B).

45 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, moléculas que comprenden esta secuencia y células que presentan tales moléculas, comprende una secuencia de cadena ligera descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7B). En una realización, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLRRIYLAWYQQKPGQAPRLLIYDVFDRAT GIPDRFSGGG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID NO: 5), Codificada por el ácido nucleico

GAAATCGTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCCGAGAGCGA
 GCCACTTTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCATTTATTTGGCCTGG
 TATCAGCAGAAACCAGGCCAGGCCAGGCTGCTGATATACGATGTGTTTCGAT
 AGGGCCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGGGGTCCGGGACTGACTTC
 ACCCTCACTATATCACGACTCGAGCCCCGAAGACTTCGCAGTTTATTATTGCCAG
 CAGTACTCCGACTCCCCATTCACCTTCGGCCCTGGTACCAAAGTGGATATAAA
 CGG (SEQ ID NO:4).

55 En varias realizaciones, la región variable de cadena ligera es 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 4.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una, dos y/o tres secuencias de CDR de VH descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos de cualquier CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH descritas en el presente documento, respectivamente. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una, dos y/o tres secuencias de CDR de VL descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos de cualquier CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL descritas en el presente documento, respectivamente.

En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende: (a) una región CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71; (b) una región CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72; (c) una región CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64; (d) una región CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53; (e) una región CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54; y (f) una región CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55.

En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, moléculas que comprenden esta secuencia y células que presentan tales moléculas, comprende: (a) una región CDR1 de VH; (b) una región CDR2 de VH; (c) una región CDR3 de VH; (d) una región CDR1 de VL que comprende; (e) una región CDR2 de VL; y (f) una región CDR3 de VL, en la que las CDR de VH y VL se muestran en las Figuras 7A y 7B, respectivamente, y en la Figura 6.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una secuencia de región variable de cadena pesada descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7A) y una secuencia de región variable de cadena ligera divulgada en el presente documento (p. ej., en la Figura 7B).

En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, comprende: (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. Las secuencias de nucleótidos que codifican la región variable de cadena pesada y las regiones variables de cadena ligera se proporcionan en el presente documento y en las Figuras 7A y 7B, respectivamente.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una secuencia de cadena pesada descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7A) y una secuencia de cadena ligera descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7B).

En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, comprende: (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de QEQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY-GMHWVRQAPGKGLEWV AVTWYD GSNKYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLLRGVKG-
GYA MDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 3); y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLRRIYLAWYQKPGQAPRLLIYDVFDRAT
GIPDRFSGGGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID
NO: 5).

En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende: (a) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y (b) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

II.B. Clon 1C8

En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una CDR1 de VH que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos GDSIISGGY (SEQ ID NO: 73).

En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une

específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una CDR2 de VH que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos FYSGS (SEQ ID NO: 74).

5 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una CDR3 de VH que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos SGYSYALFDH (SEQ ID NO: 67).

10 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una VH de cadena pesada que comprende: (a) una CDR1 de VH que comprende, que consiste en, o consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos GDSIISGGY (SEQ ID NO: 73); y/o (b) una CDR2 de VH que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos FYSGS (SEQ ID NO: 74); y/o (c) una CDR3 de VH que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos SGYSYALFDH (SEQ ID NO: 67).

20 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH, en el que la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH comprenden una secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH presentada en las Figuras 6 y 7C.

25 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH, en el que la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH comprenden la secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de una molécula de unión al antígeno presentada en las Figuras 7C (SEQ ID NOs: 73, 74 y 67, respectivamente).

30 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una secuencia de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la Figura 7C. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una secuencia de la región variable de la cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 7.

35 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una o más de cualquiera de las CDR de VH enumeradas anteriormente o descritas en Figura 6. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende las regiones marco (FR) de VH descritas en el presente documento. En realizaciones específicas, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende un FR de VH como se expone en, o puede derivarse de, las secuencias presentadas en la Figura 7C (p. ej., una, dos, tres o cuatro de las FR en una secuencia de la Figura 7C).

45 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una secuencia de cadena pesada descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7C). En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSIISGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIFYSGSTDYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTA VYYCARSGYSY ALFDHWGQG TLVTVSS, codificada por el ácido nucleico

CAGGTGCAGCTCCAAGAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAGACACT
 GTCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTATCATTTCAGGCGGCTACTATTGG
 TCCTGGATTAGACAACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTTC
 TACAGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCAAGAGCCGCGTTACCATTTC
 GTGGATACTTCAAAAACCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTTCTGTAACAGCTGCT
 GACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCTGTTTGAC
 50 CACTGGGGCAAGGCACTCTTGTGACGGGTGCAAGT (SEQ ID NO: 6).

En varias realizaciones, la región variable de la cadena pesada es 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 7C.

55 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas,

comprende una CDR1 de VL que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos RASQFIGRYFN (SEQ ID NO: 56).

5 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una CDR2 de VL que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos AESSLQS (SEQ ID NO: 57).

10 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una CDR3 de VL que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 58).

15 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una VL de cadena pesada que comprende: (a) una CDR1 de VL que comprende, que consiste en, o consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos RASQFIGRYFN (SEQ ID NO: 56); y/o (b) una CDR2 de VL que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos AESSLQS (SEQ ID NO: 57); y/o (c) una CDR3 de VL que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 58).

20 En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, en el que el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en el que CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL comprenden la secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL presentadas en las Figuras 6 y 7D.

25 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una secuencia de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la Figura 7D. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una secuencia de la región variable de la cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 9.

30 En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, en el que el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende las regiones marco (FR) de VL descritas en este documento. En realizaciones específicas, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende las FR de VL de una secuencia de aminoácidos como se expone en, o puede derivarse de, las secuencias presentadas en la Figura 7D (p. ej., una, dos, tres o cuatro de las FR en una secuencia de la Figura 7D).

35 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una secuencia de cadena ligera descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7D). En una realización, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRTVISCRAQFIGRYFNWYQQQPGKAPKVLIIAESSLQSG VPSRFSGSG-SGTEFTLTISSLQPEDFARYYYCQQSYSTPFTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 9), codificada por el ácido nucleico

GACATTCAAATGACGCAGTCCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGTCGGCGACCGA
 GTGACCATCAGCTGCCGAGCATCCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTAC
 CAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAGGTCTGATCTACGCTGAGAGCAGTCT
 GCAATCCGGCGTACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGAACCGAGTTCA
 CCCTGACAATTAGCTCCTTGACGCCGAGGATTTGCTCGCTATTACTGTCAAC
 AGAGTTATTCAACCCCTTTACATTCGGACAGGGAAGTAAAGTTGAAATTAAGA
 GG (SEQ ID NO:8).

50 En varias realizaciones, la región variable de cadena ligera es 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 9.

55 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una, dos y/o tres secuencias de CDR de VH descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH que

tiene la secuencia de aminoácidos de cualquier CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH descritas en el presente documento, respectivamente. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una, dos y/o tres secuencias de la CDR de VL descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos de cualquier CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL descritas en el presente documento, respectivamente.

En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende: (a) una región CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 73; (b) una región CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 74; (c) una región CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67; (d) una región CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; (e) una región CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57; y (f) una región CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58.

En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, moléculas que comprenden esta secuencia y células que presentan tales moléculas, comprende: (a) una región CDR1 de VH; (b) una región CDR2 de VH; (c) una región CDR3 de VH; (d) una región CDR1 de VL que comprende; (e) una región CDR2 de VL; y (f) una región CDR3 de VL, en la que las CDR de VH y VL se muestran en las Figuras 7C y 7D, respectivamente, y en la Figura 6.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una secuencia de región variable de cadena pesada descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7D).

En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, comprende: (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7; y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9. Las secuencias de nucleótidos que codifican la región variable de cadena pesada y las regiones variables de cadena ligera se proporcionan en el presente documento y en las Figuras 7C y 7D, respectivamente.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una secuencia de cadena pesada descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7C) y una secuencia de cadena ligera divulgada en el presente documento (p. ej., en la Figura 7D).

En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, comprende: (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSIISGGYYWSWIR QHPGKGLEWIGYIFYSG STDYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTA ADTAVYYCARGSYALFDHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7); y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQFIGRYSFNWYQQQPGKAPKVLIIYAESSLQSG
VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFARYYCQQSYSTPFTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO: 9).

En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende: (a) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7; y (b) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9.

II.C. Clon 6E9

En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una CDR1 de VH que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos GYTFTSY (SEQ ID NO: 75).

En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una CDR2 de VH que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos DPSGGG (SEQ ID NO: 76).

En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una CDR3 de VH que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos DYGDYVFDY (SEQ ID NO: 70).

5 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende un VH de cadena pesada que comprende: (a) una CDR1 de VH que comprende, que consiste en, o
10 consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos GYTFTSY (SEQ ID NO: 75); y/o (b) una CDR2 de VH que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos DPSGGG (SEQ ID NO: 76); y/o
(c) una CDR3 de VH que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos DYGDYVFDY (SEQ ID NO: 70).

15 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH, en el que la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH comprenden una secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH presentada en las Figuras 6 y 7E.

20 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH, en el que la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH comprenden la secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de una molécula de unión al antígeno presentada en la Figura 7E (SEQ ID NO: 75, 76 y 70, respectivamente).

25 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una secuencia de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la Figura 7E. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una secuencia de la región variable de la cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 11.

30 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una o más de cualquiera de las CDR de VH enumeradas anteriormente o descritas en Figura 6. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende las regiones marco (FR) de VH descritas en el presente documento. En realizaciones específicas, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende una FR de VH como se expone en, o puede derivarse de, las secuencias presentadas en la Figura 7E (p. ej., una, dos, tres o cuatro de las FR en una secuencia de la Figura 7E) .

40 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una secuencia de cadena pesada descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7E). En una realización, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos QVHLVQSGAEVKKPGASVRSCKASGYTFTSYLHWVR QAPGQGLEWVMGIVDPS GGSTSYDQKFK-GRFTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDYGDYVFDYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11), codificada por el
45 ácido nucleico

```
CAGGTACACCTGGTGCAGAGCGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCATCCGT
ACGCGTGAGCTGCAAGGCCTCCGATACACTTTTACTTCTTACTATCTGCATTGG
GTCAGGCAGGCACCGGGTCAGGGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCAAG
CGGAGGGAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTCAAGGTAGGTTTACCATGACAC
GGGACACGTCAACGAGTACCGTCTACATGGAGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAA
GACACCGCAGTCTACTACTGCGCACGCGATTATGGAGACTATGTCTTTGACTAT
TGGGGGCAGGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAGC (SEQ ID NO: 10).
```

50 En varias realizaciones, la región variable de la cadena pesada es 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 7E.

55 En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una CDR1 de VL que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos SGSSSNIGTNTVN (SEQ ID NO: 59).

En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una CDR2 de VL que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos INNQRPS (SEQ ID NO: 60).

En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una CDR3 de VL que comprende, consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos ATWDDSLNGPVV (SEQ ID NO: 61).

En algunas realizaciones, una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, o un anticuerpo que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una VL de cadena pesada que comprende: (a) una CDR1 de VL que comprende, que consiste en, o consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos SGSSSNIGTNTVN (SEQ ID NO: 59); y/o (b) una CDR2 de VL que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos INNQRPS (SEQ ID NO: 60); y/o (c) una CDR3 de VL que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos ATWDDSLNGPVV (SEQ ID NO: 61).

En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, en el que el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en el que CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL comprenden la secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL presentadas en la Figura 6 y 7F.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una secuencia de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la Figura 7F. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende una secuencia de la región variable de la cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 13.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, en el que el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende las regiones marco (FR) de VL descritas en este documento. En realizaciones específicas, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende las FR de VL de una secuencia de aminoácidos como se expone en, o puede derivarse de, las secuencias presentadas en la Figura 7F (p. ej., una, dos, tres o cuatro de las FR en una secuencia de la Figura 7F).

En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una secuencia de cadena ligera descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7F). En una forma de realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGTNTVNWYQLPGTAPQLLIYINNQRPSG VPDFSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSLNGPVVGGGKTLTVLG (SEQ ID NO: 13) codificada por el ácido nucleico

```
CAAAGCGTACTGACACAGCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGGCCAAAGGGT
TACAATCAGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTAACATAGGTACCAACACGGTGAAGT
GTACCAGCAGTTGCCTGGCACAGCGCCTCAGCTGCTCATCTATATCAACAATCA
GCGGCCAAGTGGCGTGCCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACCAGCG
CTAGCTTGGAATCAGTGGCCTTCAATCCGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTG
CGACCTGGGACGATAGCCTGAACGGCCCCGTCGTGGGCGGGACGAAACTG
ACAGTGTTGGGC (SEQ ID NO: 12).
```

En varias realizaciones, la región variable de cadena ligera es 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 13.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende una, dos y/o tres secuencias de CDR de VH descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos de cualquier CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH descritas en el presente documento, respectivamente. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno comprende

una, dos y/o tres secuencias de la CDR de VL descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos de cualquier CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL descritas en el presente documento, respectivamente.

5 En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan dichas moléculas, comprende: (a) una región CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 75; (b) una región CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 76; (c) una región CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70; (d) una región CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59; (e) una región CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60; y (f) una región CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61.

15 En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, moléculas que comprenden esta secuencia y células que presentan tales moléculas, comprende: (a) una región CDR1 de VH; (b) una región CDR2 de VH; (c) una región CDR3 de VH; (d) una región CDR1 de VL que comprende; (e) una región CDR2 de VL; y (f) una región CDR3 de VL, en la que las CDR VH y VL se muestran en las Figuras 7E y 7F, respectivamente, y en la Figura 6.

20 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una secuencia de región variable de cadena pesada descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7E) y una secuencia de región variable de cadena ligera descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7F).

25 En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, comprende: (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. Las secuencias de nucleótidos que codifican la región variable de cadena pesada y las regiones variables de cadena ligera se proporcionan en este documento y en las Figuras 7E y 7F, respectivamente.

30 En algunas realizaciones, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70, las moléculas que comprenden esta secuencia y las células que presentan tales moléculas, comprende una secuencia de cadena pesada descrita en este documento (p. ej., en la Figura 7E) y una secuencia de cadena ligera divulgada en el presente documento (p. ej., en la Figura 7F).

35 En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, comprende: (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de QVHLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYTFT-SYYLHWVRQAPGQGLEWMGIVDPS GGSTSYDQKFQGRFTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDYGDYV FDYW GQGLTVTVSS (DEQ ID NO: 11); y b) una cadena ligera de la región variable que comprende la secuencia de aminoácidos de

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGTNTVNWYQQLPGTAPQLLIYINNQRPSG
VPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSLNGPVVGGGTKLTVLG
(SEQ ID NO: 13).

45 En una realización, el anticuerpo o molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, comprende: (a) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; y (b) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13.

50 III. Polinucleótidos que codifican moléculas de unión a antígenos, receptores de antígenos quiméricos y receptores de células T que comprenden dichas moléculas de unión a antígenos

La presente divulgación también se dirige a polinucleótidos que codifican anticuerpos y moléculas de unión a antígenos, tales como un scFv, que se unen específicamente a CD70, moléculas que comprenden esta secuencia y células que presentan tales moléculas.

55 En algunas realizaciones, un polinucleótido de la presente divulgación codifica una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, en el que la molécula de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada que es al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada

seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 7 y 11.

En algunas realizaciones, un polinucleótido de la presente divulgación codifica una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, en el que la molécula de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos variable de cadena ligera que es al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a una cadena ligera secuencia de aminoácidos de la región variable seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 5, 9 y 13.

En algunas realizaciones, el polinucleótido comprende una secuencia codificante de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2, 6 y 10.

En otra realización, el polinucleótido comprende una secuencia codificante de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 8 y 12.

En otra realización, el polinucleótido comprende una secuencia codificante de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 2 y una secuencia codificante de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 4.

En otra realización, el polinucleótido comprende una secuencia codificante de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 6 y una secuencia codificante de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 8.

En otra realización, el polinucleótido comprende una secuencia codificante de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 10 y una secuencia codificante de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 12.

Como apreciarán los expertos en la técnica, las variaciones de las secuencias de polinucleótidos descritas son posibles debido a la degeneración del código genético. Tales variantes de las secuencias de polinucleótidos divulgadas forman, por tanto, un aspecto de la presente divulgación.

IV. Receptores de antígenos quiméricos y receptores de células T

La presente divulgación también está dirigida a receptores de antígenos quiméricos (CAR) o receptores de células T (TCR) que comprenden una molécula de unión al antígeno, tal como un scFv, que se une específicamente a CD70 descrito en este documento, y células T modificadas que comprenden una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a CD70 descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, un CAR o TCR anti-CD70 de la presente divulgación comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70. En algunas realizaciones, el CAR o TCR anti-CD70 comprende además un dominio coestimulador y/o un dominio extracelular (es decir, una región "bisagra" o "espaciadora") y/o un dominio transmembrana y/o un dominio intracelular (señalización) y/o un dominio de activación CD3 zeta. En algunas realizaciones, el CAR o TCR anti-CD70 comprende una molécula de unión al antígeno scFv que se une específicamente a CD70 (p. ej., hCD70) divulgada en el presente documento, un dominio coestimulador, un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio de activación CD3 zeta.

En algunas realizaciones, un TCR de la presente divulgación comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, y en el que el TCR comprende además una cuarta región determinante de complementariedad (CDR4). En algunas realizaciones, el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70 y una región constante. En algunas realizaciones, la región constante se selecciona de una región constante de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE e IgM. El diseño de CAR y TCR se analiza más adelante.

Se apreciará además que, cuando se desee, los diversos dominios y regiones descritos en este documento se pueden expresar en una cadena separada de la molécula de unión al antígeno (p. ej., scFv) y los dominios de activación, en la denominada configuración "trans". Por tanto, en una realización, un dominio de activación se puede expresar en una cadena, mientras que la molécula de unión al antígeno y/o un dominio extracelular y/o un dominio transmembrana y/o un dominio coestimulador (dependiendo de la construcción deseada del CAR o TCR) se puede expresar en una cadena separada.

Como se describe más completamente en el presente documento, se apreciará además que el orden terminal N a C, o extracelular a intracelular, de los componentes de un CAR de la presente divulgación se puede variar según se desee. La molécula de unión al antígeno (scFv) será extracelular para asociarse con el antígeno diana, y puede incluir un péptido guía o señal en el extremo terminal N del scFv que está más distal a la membrana celular. Una orientación y orden preferidos para un CAR de la presente divulgación es: secuencia guía opcional (p. ej., la secuencia guía de CD8a)-- scFv anti-CD70--minienlazador opcional, como GSG o AAA-bisagra--minienlazador opcional, tal como GSG o AAA--región transmembrana (p. ej., región transmembrana CD8a)--minienlazador opcional, tal como GSG o AAA--región coestimuladora (p. ej., CD28T o una subsecuencia de 4-1BB)--minienlazador opcional, tal como GSG o AAA--dominio de activación (p. ej., un dominio de CD3 zeta, tal como uno de los proporcionados en este documento).

Otra orientación y orden preferidos para un CAR de la presente divulgación comprende dos dominios coestimuladores y es: secuencia guía opcional (p. ej., la secuencia guía de CD8a)--scFv anti-CD70--minienlazador opcional, tal como

GSG o AAA-bisagra-minienlazador opcional, tal como GSG o AAA—región transmembrana (p. ej., región transmembrana CD8a)—minienlazador opcional, tal como GSG o AAA—región coestimuladora (p. ej., CD28T o una subsecuencia de 4-1BB)—región coestimuladora (p. ej., CD28T o una subsecuencia de 4-1BB)—minienlazador opcional, tal como GSG o AAA—dominio de activación (p. ej., un dominio de CD3 zeta, tal como uno de los proporcionados en el presente documento).

A continuación se proporciona una descripción más detallada de los componentes de un CAR.

IV.A. Dominio extracelular o "bisagra"

En una realización, un CAR o TCR de la presente divulgación comprende un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador", términos que se usan indistintamente en el presente documento. En otra realización, un dominio extracelular es de o se deriva de (p. ej., comprende todo o un fragmento de) CD2, CD3 delta, CD3 épsilon, CD3 gamma, CD4, CD7, CD8 α , CD8 β , CD11a (ITGAL), CD11b (ITGAM), CD11c (ITGAX), CD11d (ITGAD), CD18 (ITGB2), CD19 (B4), CD27 (TNFRSF7), CD28, CD28T, CD29 (ITGB1), CD30 (TNFRSF8), CD40 (TNFRSF5), CD48 (SLAMF2), CD49a (ITGA1), CD49d (ITGA4), CD49f (ITGA6), CD66a (CEACAM1), CD66b (CEACAM8), CD66c (CEACAM6), CD66d (CEACAM3), CD66e (CEACAM5), CD69 (CLEC2), CD79A (cadena alfa asociada al complejo del receptor del antígeno de células B), CD79B (cadena beta asociada al complejo del receptor del antígeno de células B), CD84 (SLAMF5), CD96 (Tactile), CD100 (SEMA4D), CD103 (ITGAE), CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD158A (KIR2DL1), CD158B1 (KIR2DL2), CD158B2 (KIR2DL3), CD158C (KIR3DP1), CD158D (KIRDL4), CD158F1 (KIR2D158D5A), CD160 (BY55), CD162 (SELPLG), CD226 (DNAM1), CD229 (SLAMF3), CD244 (SLAMF4), CD247 (CD3-zeta), CD258 (LIGHT), CD268 (BAFFR), C D270 (TNFSF14), CD272 (BTLA), CD276 (B7-H3), CD279 (PD-1), CD314 (NKG2D), CD319 (SLAMF7), CD335 (NK-p46), CD336 (NK-p44), CD337 (NK-p30), CD352 (SLAMF6), CD353 (SLAMF8), CD355 (CRTAM), CD357 (TNFRSF18), coestimulador de células T inducible (ICOS), LFA-1 (CD11a/CD18), NKG2C, DAP-10, ICAM-1, NKp80 (KLRF1), IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alfa, LFA-1, SLAMF9, LAT, GADS (GrpL), SLP-76 (LCP2), PAG1/CBP, un ligando de CD83, receptor de Fc gamma, molécula del MHC de clase 1, molécula del MHC de clase 2, una proteína receptora de TNF, una proteína de inmunoglobulina, un receptor de citocina, una integrina, receptores de células NK activadoras, un receptor de ligando Toll y fragmentos o combinaciones de los mismos. Un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" puede derivarse de una fuente natural o sintética.

En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" se coloca entre una molécula de unión al antígeno (p. ej., un scFv) y un dominio transmembrana. En esta orientación, el dominio de bisagra proporciona la distancia entre la molécula de unión al antígeno y la superficie de una membrana celular en la que se expresa el CAR o TCR. En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" es de o se deriva de una inmunoglobulina. En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" se selecciona de las regiones bisagra de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE e IgM, o un fragmento de las mismas. En otras realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" comprende, es de o se deriva de la región bisagra de CD8 alfa. En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" comprende, es de o se deriva de la región bisagra de CD28T. En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" comprende un fragmento de la región bisagra de CD8 alfa o un fragmento de la región bisagra de CD28T, en el que el fragmento es algo menor que la región bisagra completa. En algunas realizaciones, el fragmento de la región bisagra de CD8 alfa o el fragmento de la región bisagra de CD28 comprende una secuencia de aminoácidos que excluye al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos al menos 19, o al menos 20 aminoácidos en el terminal N o el terminal C, o ambos, de la región bisagra de CD8 alfa, o de la región bisagra de CD28T.

En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFVWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFVW (SEQ ID NO: 15) o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15 o un fragmento de la misma.

En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKP (SEQ ID NO: 15) o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 83, o un fragmento de la misma.

En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" está codificado por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos

aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o 100% idéntica a la secuencia de nucleótidos

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGCTGAAGGGCAAGCACCT
 CTGTCCGTCACCCTTGTTCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTA

GTGGGTGGAGTCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCCTGGCTTTTATAATCT TCTGGGTT (SEQ ID NO: 14) o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" está codificado por una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 14 o un fragmento de la misma.

En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" está codificado por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o 100% idéntica a la secuencia de nucleótidos

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGCTGAAGGGCAAGCACCT CTGTCCGTCACCCTTGTTCCT
 TGGTCCATCCAAGCCA (SEQ ID NO: 82) o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" está codificado por una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 82 o un fragmento de la misma.

En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLLSLVITLY CNHRN (SEQ ID NO: 17) o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17 o un fragmento de la misma.

En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" está codificado por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o 100% idéntica a la secuencia de nucleótidos

TTCGTGCCTGTTTTCTGCCCGCGAAACCCACAACCTACCCCGCCCTCGGCCCC
 CAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCAT
 GCCGCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGC
 GATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTAAGTCTGCTGTCT CTGGTGATTACCCTCTACT-

GCAACCACAGAAAC (SEQ ID NO: 16) o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" está codificado por una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 16 o un fragmento de la misma.

En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (SEQ ID NO: 85) o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 85 o un fragmento de la misma.

En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY (SEQ ID NO: 93) o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 85 o un fragmento de la misma.

En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" está codificado por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o 100% idéntica a la secuencia de nucleótidos

TTCGTGCCTGTTTTCTGCCCGCGAAACCCACAACCTACCCCGCCCTCGGCCCC
 CAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCAT
 GCCGCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGC

GAT (SEQ ID NO: 84) o un

fragmento de la misma. En algunas realizaciones, un dominio o región "extracelular" o "bisagra" o "espaciador" está codificado por una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 84 o un fragmento de la misma.

- 5 En algunas realizaciones, el dominio de CD28T se deriva de una región bisagra de CD28T humana y puede comprender la SEQ ID NO: 15. En otras realizaciones, el dominio de CD28T se deriva de la región bisagra de CD28T de un roedor, murino o primate (p. ej., primate no humano). En algunas realizaciones, el dominio de CD28T se deriva de una región bisagra de CD28T quimérica.
- 10 En algunas realizaciones, el dominio de CD28T se deriva de una región bisagra de CD28T humana y puede comprender la SEQ ID NO: 83. En otras realizaciones, el dominio de CD28T se deriva de la región bisagra de CD28T de un roedor, murino o primate (p. ej., primate no humano). En algunas realizaciones, el dominio de CD28T se deriva de una región bisagra de CD28T quimérica.
- 15 En algunas realizaciones, el dominio de CD8 se deriva de una región bisagra de CD8 humana y puede comprender la SEQ ID NO: 17. En otras realizaciones, el dominio de CD8 se deriva de la región bisagra de CD28 de un roedor, murino o primate (p. ej., primate no humano). En algunas realizaciones, el dominio de CD8 se deriva de una región bisagra de CD8 quimérica.
- 20 En algunas realizaciones, el dominio de CD8 se deriva de una región bisagra de CD8 humana y puede comprender la SEQ ID NO: 85. En otras realizaciones, el dominio de CD8 se deriva de la región bisagra de CD28 de un roedor, murino o primate (p. ej., primate no humano). En algunas realizaciones, el dominio de CD8 se deriva de una región bisagra de CD8 quimérica.
- 25 En algunas realizaciones, un dominio extracelular comprende parte o la totalidad de un miembro de la familia de las inmunoglobulinas tales como IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM o un fragmento de las mismas.

Opcionalmente, un péptido o polipéptido enlazador corto, preferiblemente de entre 2 y 10 aminoácidos de longitud, puede formar el enlace entre el dominio de bisagra y el dominio de unión al antígeno, o entre el dominio de bisagra y un dominio transmembrana de un CAR. Opcionalmente, un enlazador oligopéptido o polipéptido corto, preferiblemente de entre 2 y 10 aminoácidos de longitud, puede formar el enlace. Un doblete de glicina-serina (GS), un triplete de glicina-serina-glicina (GSG) o un triplete de alanina-alanina-alanina (AAA) proporcionan un enlazador particularmente adecuado.

35 IV.B. Dominio transmembrana

Un CAR o TCR de la presente divulgación puede comprender además un dominio transmembrana. Puede diseñarse un dominio transmembrana para fusionarse con el dominio de bisagra. De manera similar, se puede fusionar con un dominio intracelular, tal como un dominio coestimulador. En una realización, se puede usar un dominio transmembrana que naturalmente está asociado con uno de los dominios en un CAR. Por ejemplo, un dominio transmembrana puede comprender la región transmembrana natural de un dominio coestimulador (p. ej., la región TM de un CD28T o 4-1BB empleado como dominio coestimulador) o el dominio transmembrana natural de una región bisagra (p. ej., la región TM de un CD8 alfa o CD28T empleado como dominio de bisagra).

- 45 En algunos casos, el dominio transmembrana puede seleccionarse o modificarse mediante sustitución de aminoácidos para evitar la unión de dichos dominios a los dominios transmembrana de las mismas proteínas de membrana de superficie o diferentes para minimizar las interacciones con otros miembros del complejo receptor. Un dominio transmembrana puede derivarse de una fuente natural o sintética. Cuando el dominio transmembrana se deriva de una fuente de origen natural, el dominio se puede derivar de cualquier proteína transmembrana o unida a la membrana.
- 50 En algunas realizaciones, un dominio transmembrana se deriva de CD2, CD3 delta, CD3 epsilon, CD3 gamma, CD4, CD7, CD8 α , CD8 β , CD11a (ITGAL), CD11b (ITGAM), CD11c (ITGAX), CD11d (ITGAD), CD18 (ITGB2), CD19 (B4), CD27 (TNFRSF7), CD28, CD28T, CD29 (ITGB1), CD30 (TNFRSF8), CD40 (TNFRSF5), CD48 (SLAMF2), CD49a (ITGA1), CD49d (ITGA4), CD49f (ITGA6), CD66a (CEACAM1), CD66b (CEACAM8), CD66c (CEACAM6), CD66d (CEACAM3), CD66e (CEACAM5), CD69 (CLEC2), CD79A (cadena alfa asociada al complejo del receptor del antígeno de células B), CD79B (cadena beta asociada al complejo del receptor del antígeno de células B), CD84 (SLAMF5), CD96 (táctil), CD100 (SEMA4D), CD103 (ITGAE), CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD158A (KIR2DL1), CD158B1 (KIR2DL2), CD158B2 (KIR2DL3), CD158C (KIR3DP1), CD158D (KIRDL4), CD158F1 (KIR2DL5A), CD158F2 (KIR2DL5B), CDPL (CD158K) DNAM1), CD229 (SLAMF3), CD244 (SLAMF4), CD247 (CD3-zeta), CD258 (LIGHT), CD268 (BAFFR), CD270 (TNFSF14), CD272 (BTLA), CD276 (B7-H3), CD279 (PD-1), CD314 (NKG2D), CD319 (SLAMF7), CD335 (NK-p46), CD336 (NK-p44), CD337 (NK-p30), CD352 (SLAMF6), CD353 (SLAMF8), CD355 (CRTAM), CD357 (TNFRSF18), coestimulador inducible de células T (ICOS), LFA-1 (CD11a/CD18), NKG2C, DAP-10, ICAM-1, NKp80 (KLRF1), IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alfa, LFA-1, SLAMF9, LAT, GADS (GrpL), SLP-76 (LCP2), PAG1/CBP, un ligando de CD83, receptor Fc gamma, molécula del MHC de clase 1, molécula del MHC de clase 2, una proteína receptora de TNF, una proteína inmunoglobulina, un receptor de citocina,
- 65 una integrina, receptores de células NK activadoras, un receptor de ligando Toll y combinaciones de los mismos.

5 En algunas realizaciones, un dominio transmembrana puede comprender una secuencia que se extiende por una membrana celular, pero se extiende al citoplasma de una célula y/o al espacio extracelular. Por ejemplo, un dominio transmembrana puede comprender una secuencia que atraviesa la membrana que en sí misma puede comprender además 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más aminoácidos que se extienden al citoplasma de una célula, y/o el espacio extracelular. Por tanto, un dominio transmembrana comprende una región que atraviesa la membrana, pero puede comprender además uno o más aminoácidos que se extienden más allá de la superficie interna o externa de la propia membrana; tales secuencias todavía se pueden considerar como un "dominio transmembrana".

10 En una realización, un dominio transmembrana de un CAR de la presente divulgación comprende el dominio transmembrana de CD28T. En una realización, el dominio transmembrana de CD28T comprende la porción transmembrana de la proteína codificada por la secuencia de ácido nucleico:

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCT
CTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTA
GTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCT
TCTGGGTT (SEQ ID NO: 14).

15 Por ejemplo, un dominio transmembrana puede estar codificado por una secuencia de ácido nucleico que comprende la secuencia de ácido nucleico

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCA
CCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT (SEQ ID NO: 18).

20 En otra realización, el dominio transmembrana de CD28T comprende la secuencia de aminoácidos transmembrana contenida dentro de la secuencia de aminoácidos:

LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV
(SEQ ID NO: 15).

25 Por ejemplo, un dominio transmembrana puede comprender la secuencia de aminoácidos FWVLVVGGVLACY-SLLVTVAFIIFWV (SEQ ID NO: 19).

30 En una realización, un dominio transmembrana de un CAR de la presente divulgación comprende el dominio transmembrana de CD8. En una realización, el dominio transmembrana de CD8 comprende la porción transmembrana de la proteína codificada por la secuencia de ácido nucleico:

TTCGTGCCTGTTTTCTGCCGCGAAACCCACAACCTACCCCCGCCCTCGGCCCC
CAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCAT
GCCGCCCCGCGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGC
GATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGTACTGCTGCTGTCT
CTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAAC (SEQ ID NO: 16).

35 Por ejemplo, un dominio transmembrana puede estar codificado por una secuencia de ácido nucleico que comprende la secuencia de ácido nucleico

ATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGTACTGCTGCTGTCTCTG
GTGATTACC (SEQ ID NO: 20).

40 En otra realización, el dominio transmembrana de CD8 comprende la secuencia de aminoácidos transmembrana contenida dentro de la secuencia de aminoácidos:

FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN (SEQ ID NO: 17).

45 Por ejemplo, un dominio transmembrana puede comprender la secuencia de aminoácidos IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT (SEQ ID NO: 21).

En algunas realizaciones, un dominio transmembrana es un dominio transmembrana de CD28T. En algunas realizaciones, el dominio transmembrana comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos

aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (SEQ ID NO: 19).

5 En algunas realizaciones, el dominio transmembrana comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19.

10 En algunas realizaciones, el dominio transmembrana de CD28T está codificado por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntico a la secuencia de nucleótidos

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCA
CCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT (SEQ ID NO: 18).

15 En algunas realizaciones, el dominio transmembrana está codificado por una secuencia de ácido nucleico que comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 18.

20 En otra realización, un dominio transmembrana es un dominio transmembrana de CD8. En algunas realizaciones, el dominio transmembrana comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos IYWAPLAGTCGVLLLSLVIT (SEQ ID NO: 21).

25 En algunas realizaciones, el dominio transmembrana comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21.

30 En otra realización, un dominio transmembrana es un dominio transmembrana de CD8. En algunas realizaciones, el dominio transmembrana comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC (SEQ ID NO: 94).

35 En algunas realizaciones, el dominio transmembrana comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 94.

40 En algunas realizaciones, el dominio transmembrana de CD8 está codificado por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntico a la secuencia de nucleótidos

ATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTG
GTGATTACC (SEQ ID NO: 20).

45 En algunas realizaciones, el dominio transmembrana está codificado por una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 20.

50 Como se indica en el presente documento, los diversos dominios de un CAR de la presente divulgación pueden comprender opcionalmente aminoácidos además de las secuencias proporcionadas en el presente documento. Por ejemplo, un dominio transmembrana puede comprender aminoácidos que extienden el dominio hacia el citoplasma y/o el espacio extracelular, que pueden ocurrir naturalmente en la molécula de la que se deriva el dominio transmembrana. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un dominio transmembrana de CD8 comprende además la secuencia de aminoácidos contigua LYCNHRN (SEQ ID NO: 87), codificada por la secuencia de ácido nucleico CTCTACTGCAACCACAGAAAC (SEQ ID NO: 86), y que extiende el dominio transmembrana en el citoplasma o espacio intracelular.

55 Opcionalmente, un péptido o polipéptido enlazador corto, preferiblemente de entre 2 y 10 aminoácidos de longitud, puede formar el enlace entre el dominio transmembrana y un dominio de señalización citoplásmico proximal del CAR, tal como un dominio coestimulador o de activación, o un molécula de unión al antígeno (p. ej., un scFv anti-CD70).
60 Opcionalmente, un enlazador oligopéptido o polipéptido corto, preferiblemente de entre 2 y 10 aminoácidos de longitud, puede formar el enlace. Un doblete de glicina-serina (GS), un triplete de glicina-serina-glicina (GSG) o un triplete de alanina-alanina-alanina (AAA) proporcionan un enlazador particularmente adecuado.

IV.C. Dominio coestimulador

5 En algunas realizaciones, la presente divulgación comprende un CAR, en el que el CAR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70 (una o más moléculas de unión a antígeno proporcionadas en este documento, en las Figuras y en el Listado de secuencias adjunto), y en el que el CAR comprende además un dominio coestimulador. En algunas realizaciones, se coloca un dominio coestimulador entre una molécula de unión al antígeno (p. ej., un scFv) y un dominio de activación. En algunas realizaciones, un dominio coestimulador puede comprender, pero no es necesario, un dominio extracelular y/o un dominio transmembrana, además de un dominio de señalización intracelular. En algunas realizaciones, un dominio coestimulador puede comprender un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular. En algunas realizaciones, un dominio coestimulador puede comprender un dominio extracelular y un dominio transmembrana. En algunas realizaciones, un dominio coestimulador puede comprender un dominio de señalización intracelular. Un CAR, TCR o célula T modificada de la presente divulgación puede comprender uno, dos o tres dominios coestimuladores, que pueden configurarse en serie o flaqueando uno o más de otros componentes del CAR.

Un dominio coestimulador de los CAR, TCR y linfocitos T modificados genéticamente descritos en el presente documento puede proporcionar señalización a un dominio de activación, que luego activa al menos una de las funciones efectoras normales de la célula inmunitaria. La función efectora de una célula T, p. ej., puede ser actividad citolítica o actividad auxiliar, incluida la secreción de citocinas.

En algunas realizaciones, los dominios coestimuladores adecuados incluyen (es decir, comprenden), pero no se limitan a CD2, CD3 delta, CD3 epsilon, CD3 gamma, CD4, CD7, CD8 α , CD8 β , CD11a (ITGAL), CD11b (ITGAM), CD11c (ITGAX), CD11d (ITGAD), CD18 (ITGB2), CD19 (B4), CD27 (TNFRSF7), CD28, CD28T, CD29 (ITGB1), CD30 (TNFRSF8), CD40 (TNFRSF5), CD48 (SLAMF2), CD49a (ITGA1), CD49d (ITGA4), CD49f (ITGA6), CD66a (CEACAM1), CD66b (CEACAM8), CD66c (CEACAM6), CD66d (CEACAM3), CD66e (CEACAM5), CD69 (CLEC2), CD79A (cadena alfa asociada al complejo del receptor del antígeno de células B), CD79B (cadena beta asociada al complejo del receptor del antígeno de células B), CD84 (SLAMF5), CD96 (Tactile), CD100 (SEMA4D), CD103 (ITGAE), CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD158A (KIR2DL1), CD158B1 (KIR2DL2), CD158B2 (KIR2DL3), CD158C (KIR3DP1), CD158D (KIRDL4), CD158F1 (KIR2D158D5A) CD160 (BY55), CD162 (SELPLG), CD226 (DNAM1), CD229 (SLAMF3), CD244 (SLAMF4), CD247 (CD3-zeta), CD258 (LIGHT), CD268 (BAFFR), CD270 (TNFRSF14), CD272 (BTLA), CD276 (B7-H3), CD279 (PD-1), CD314 (NKG2D), CD319 (SLAMF7), CD335 (NK-p46), CD336 (NK-p44), CD337 (NK-p30), CD352 (SLAMF6), CD353 (SLAMF8), CD355 (CRTAM), CD357 (TNFRSF18), coestimulador de células T inducible (ICOS), LFA-1 (CD11a/CD18), NKG2C, DAP-10, ICAM-1, NKp80 (KLRP1), IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alfa, LFA-1, SLAMF9, LAT, GADS (GrpL), SLP-76 (LCP2), PAG1/CBP, un ligando de CD83, receptor de Fc gamma, molécula del MHC de clase 1, molécula del MHC de clase 2, una proteína receptora de TNF, una proteína de inmunoglobulina, un receptor de citocina, una integrina, receptores de células NK activadores, un receptor del ligando Toll y fragmentos o combinaciones de los mismos.

Un ejemplo de una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio coestimulador se expone en la SEQ ID NO. 22:

```
AGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC
CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTC
GCTGCCTATCGGAGC
```

En una realización, el polinucleótido que codifica el dominio de señalización coestimuladora comprende una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de nucleótidos de

```
50 AGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC
CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTC
GCTGCCTATCGGAGC (SEQ ID NO: 22).
```

Un ejemplo de un dominio de señalización coestimulador es RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRD FAAYRS (SEQ ID NO. 23).

55 En algunas realizaciones, el dominio de señalización intracelular dentro de un dominio coestimulador comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente 100%

idéntica a la secuencia de aminoácidos de RSKRSRLLHSDYMNMPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO: 23).

Otro ejemplo de una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio de señalización intracelular es

5 CGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAG
 CCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCG
 CTTTCCTGAGGAGGAGGGCGGGTGCCTGACTG (SEQ ID NO. 24).

10 En una realización, el polinucleótido que codifica un dominio de señalización coestimulador comprende una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de nucleótidos de

15 CGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAG
 CCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCG
 CTTTCCTGAGGAGGAGGGCGGGTGCCTGACTG (SEQ ID NO: 24).

Otro ejemplo de un dominio de señalización intracelular se expone en la SEQ ID NO. 25: RFSVVKRGRKLLYIFKQPF-MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL.

20 En algunas realizaciones, un dominio de señalización intracelular comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de RFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL (SEQ ID NO: 25).

25 Una secuencia de señalización coestimuladora de un CAR de la presente divulgación se puede unir directamente a otro dominio coestimulador, a un dominio de activación, a un dominio transmembrana u otro componente del CAR en un orden aleatorio o especificado. Opcionalmente, un enlazador oligopéptido o polipéptido corto, preferiblemente de entre 2 y 10 aminoácidos de longitud, puede formar el enlace. Un doblete de glicina-serina (GS), un triplete de glicina-serina-glicina (GSG) o un triplete de alanina-alanina-alanina (AAA) proporcionan un enlazador particularmente adecuado.

30 Se observa además que se pueden incorporar múltiples dominios coestimuladores en un CAR o TCR de la presente divulgación. Por ejemplo, un dominio coestimulador de CD28T y un dominio coestimulador de 4-1BB pueden incorporarse en un CAR o TCR de la presente divulgación y, en virtud del componente de unión a antígeno del CAR o TCR, seguir dirigiéndose contra CD70 y células que expresan CD70 en sus superficies.

IV.D Dominio de activación

40 En algunas realizaciones, los dominios intracelulares para su uso en las células T modificadas de la divulgación incluyen secuencias citoplasmáticas del receptor de células T (TCR) y correceptores que actúan en conjunto para iniciar la transducción de señales después de la participación del antígeno/receptor, también como cualquier derivado o variante de estas secuencias y cualquier secuencia sintética que tenga la misma capacidad funcional. El CD3 es un elemento del receptor de linfocitos T en los linfocitos T nativos y se ha demostrado que es un elemento activador intracelular importante en los CAR. En una realización, el dominio de activación es CD3, p. ej., CD3 zeta, cuya secuencia de nucleótidos se expone en la SEQ ID NO: 26:

AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAA
 CCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGG
 ACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAA
 CCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCT
 ATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGG
 TTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACAT
 GCAAGCCCTGCCACCTAGG.

50 En algunas realizaciones, el polinucleótido que codifica un dominio de activación comprende una secuencia de

nucleótidos al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de nucleótidos de

AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAA
 CCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGG
 ACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAA
 CCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCT
 ATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGG
 TTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACAT
 GCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 26).

El aminoácido correspondiente de CD3 zeta intracelular es

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP
 QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
 ALPPR (SEQ ID NO: 27).

En algunas realizaciones, el dominio de activación comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de:

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP
 QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
 ALPPR (SEQ ID NO: 27).

En algunas realizaciones, el dominio de activación comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de:

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP
 QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
 ALPPR (SEQ ID NO: 92).

IV.E. Péptido guía

En algunas realizaciones, un polinucleótido de la presente divulgación codifica un CAR o un TCR, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, y en el que el CAR o el TCR comprende además un péptido guía (también denominado en el presente documento "péptido señal" o "secuencia señal"). La inclusión de una secuencia de señal en un CAR o TCR de la presente divulgación es opcional. Si se incluye una secuencia guía en un CAR o TCR de la presente divulgación, puede expresarse en el terminal N del CAR o TCR. Por tanto, una secuencia guía puede asociarse con el componente VH o VL de una molécula de unión al antígeno de un CAR o TCR de la presente divulgación, dependiendo de qué dominio esté en el terminal N del CAR o TCR.

Si se desea incluir una secuencia guía, dicha secuencia guía puede sintetizarse o puede derivarse de una molécula de origen natural. Por ejemplo, la secuencia guía de 21 residuos de origen natural de CD8 (véase, p. ej., Littman et al., (1985) Cell 40: 237-46) se puede emplear como secuencia guía en los constructos CAR y TCR divulgados.

Por tanto, en algunas realizaciones, el péptido guía comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos

aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos MALPVTALLLPLALLLHAARP (SEQ ID NO: 28).

5 En algunas realizaciones, el péptido señal comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28. En algunas realizaciones, el péptido guía está codificado por una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente el 100% idéntico a

10
 ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
 CACGC (SEQ ID NO: 95).

15 En algunas realizaciones, el polinucleótido de la presente divulgación codifica un CAR, en el que el CAR comprende un péptido guía (P), una molécula de unión al antígeno tal como un scFv que se asocia con CD70 (B) humano, un dominio de bisagra (H), un dominio transmembrana (T), una o más regiones coestimuladoras (C) y un dominio de activación (A), en el que el CAR se configura de acuerdo con lo siguiente: P-B-H-T-C-A. En algunas realizaciones, los componentes del CAR se unen opcionalmente a través de una secuencia enlazadora, como AAA o GSG. En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno comprende una VH y una VL, en el que el CAR se configura de acuerdo con lo siguiente: P-VH-VL-H-T-C-A o P-VL-VH-H-T-C-A. En algunas realizaciones, la VH y la VL están conectadas por un enlazador (L) tal como la SEQ ID NO: 80 u 81, en el que el CAR está configurado de acuerdo con lo siguiente, desde el terminal N al terminal C: P-VH-L-VL-H-T-C-A o P-VH-L-VL-H-T-C-A.

20

25 En algunas realizaciones, un polinucleótido de la presente divulgación codifica un CAR, en el que el CAR comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos mostrada en las Figuras 8A-8L y en la Tabla 2. En algunas realizaciones, un polinucleótido de la presente divulgación codifica un CAR, en el que el CAR comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en las Figuras 8A-8L y en la Tabla 2.

30

ES 2 900 233 T3

Tabla 2. Ejemplos de secuencias de CAR

CAR anti-CD70		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
8G1.1_C 28T_28z	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTCTGCTGCTGCC GTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGC AAGAGCAGCTGGTTGAGTCTGGGGCGGGCGTC GTCCAACCCGGCCGGAGTCTGAGGTTGTCTTG CGCTGCAAGCGGATTTACATTTTTCATCTTACG GCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAA GGGCTGGAGTGGGTCGCGGTGACTTGGTACGA CGGCTCCAATAAGTATTATGGGGATTCCGTGA AAGGTCGATTCAACAATTAGCAGGGATAACTCC AAAAACACACTGTATCTCAAATGAACTCCTT GAGGGCCGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTG CAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTAAAGGGATAT GCTATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCACAGT TACTGTCAGTTCAGGTGGCGGTGGCAGTGGCG GCGGGGGAAGTGGAGGCGGGGGCTCTGAAATC GTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCT CAGCCCCGAGAGCGAGCCACTTTGAGCTGCC GGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCATTTATTTG GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCCAGGCGCC CAGGCTGCTGATATACGATGTGTTTCGATAGGG CCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGG GGGTCCGGGACTGACTTCACCCTCACTATATC ACGACTCGAGCCCGAAGACTTCGCAGTTTATT ATTGCCAGCAGTACTCCGACTCCCCATTACC TTCGGCCCTGGTACCAAAGTGGATATTAACG GGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACG GAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTC TGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAA GCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAG TCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTG GCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAAG AAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATA TGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAA CACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTT CGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCA GATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGC CAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGG ACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTTGACAAGC GCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAA CCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTA TAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAG CCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG AGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCA GGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATG ACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG	29	MALPVTALLLP LALLLHAARP QEQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVTWYDGSNKYYGDS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDLLRGVK GYAMDVWVGQTTTVTVSSGGGG SGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSLRR IYLAWYQQKPGQAPRLLIYDV FDRATGIPDRFSGGGSGTDF LTISRLEPEDFAVYYCQQYSD SPFTFGPGTKVDIKRAALDN EKSNGTIHVKGKHLCPSPLF PGPSPKPFVWLVVVGGLVACYS LLVTVAFIIFWVRSKRSLRH SDYMNMTPRRPGPTRKHYPY APPRDFAAAYRSRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDRRRRDPPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDLGLYQGLS TATKDTYDALHMQUALPPR	30

ES 2 900 233 T3

CAR anti-CD70		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
8G1.1_C 28T_4Bz	<p>ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTCTGCTGCTGCC GTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGC AAGAGCAGCTGGTTGAGTCTGGGGGCGGCGTC GTCCAACCCGGCCGGAGTCTGAGGTTGTCTTG CGCTGCAAGCGGATTTACATTTTCATCTTACG GCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAA GGGCTGGAGTGGGTCGCGGTGACTTGGTACGA CGGCTCCAATAAGTATTATGGGGATTCCGTGA AAGGTCGATTACAATTAGCAGGGATAACTCC</p> <p>AAAAACACACTGTATCTCAAATGAACTCCTT GAGGGCCGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTG CAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTAAAGGGATAT GCTATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCACAGT TACTGTCACTCAGGTGGCGGTGGCAGTGGCG GCGGGGAAGTGGAGGCGGGGGCTCTGAAATC GTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCT CAGCCCCGAGAGCGAGCCACTTTGAGCTGCC GGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCATTTATTTG GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCCAGGCGCC CAGGCTGCTGATATACGATGTGTTTCGATAGGG CCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGG GGGTCCGGGACTGACTTACCCTCACTATATC ACGACTCGAGCCGAAGACTTCGCAGTTTATT ATTGCCAGCAGTACTCCGACTCCCCATTACC TTCGGCCCTGGTACCAAAGTGGATATTAACG GGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACG GAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTC TGTCGGTCAACCCTTGTTCCCTGGTCCATCAA GCCATTCTGGGTGTTGGTTCGTAGTGGGTGGAG TCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTG GCTTTTATAATCTTCTGGGTTGCTTTTCCGT CGTTAAGCGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACA TTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAA ACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCG CTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAC TGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCA CCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTA TAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGT ATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGAC CCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAA CCCCCAGGAGGTCTCTATAATGAGCTGCAGA AGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATA GGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGG GCACGACGGTTTGTACCAGGACTCAGCACTG CTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATG CAAGCCCTGCCACCTAGG</p>	31	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARP QEQLVESGGGVVQPRSLRLS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVTWYDGSNKYYGDS VKGRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDLLRGVK GYAMDVWQGT TVTVSSGGGG SGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSLRR</p> <p>IYLAWYQQKPGQAPRLLIYDV FDRATGIPDRFSGGSGTDFD LTISRLEPEDFAVYYCQOYSD SPFTFGPGTKVDIKRAALDN EKSNGTIHVKGKHLCP SPLF PGP SKPFVWL VVVGVLACYS LLVTVAFIIFWVRF SVVKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGHG LYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR</p>	32

CAR anti-CD70		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
8G1.1_C 8K_28z	<p>ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTCTGCTGCTGCC GTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGC AAGAGCAGCTGGTTGAGTCTGGGGGCGGGCTC GTCCAACCCGGCCGGAGTCTGAGGTTGTCTCTG CGCTGCAAGCGGATTTACATTTTCATCTTACG GCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAA GGGCTGGAGTGGGTCGCGGTGACTTGGTACGA CGGCTCCAATAAGTATTATGGGGATTCCGTGA AAGGTCGATTCACAATTAGCAGGGATAACTCC AAAACACACTGTATCTCAAATGAAGTCTCTT GAGGGCCGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTG CAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTAAAGGGATAT GCTATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCACAGT TACTGTCAGTTCAGGTGGCGGTGGCAGTGGCG GCGGGGGAAGTGGAGGCGGGGGCTCTGAAATC GTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCT CAGCCCCGAGAGCGAGCCACTTTGAGCTGCC GGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCATTTATTTG GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCCAGGCGCC CAGGCTGCTGATATACGATGTGTTTCGATAGGG CCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGG GGGTCCGGGACTGACTTCACCTCACTATATC ACGACTCGAGCCGAAGACTTCGCAGTTTTATT</p> <p>ATTGCCAGCAGTACTCCGACTCCCCATTACC TTCGGCCCTGGTACCAAAGTGGATATTAACG GGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCG CGAAACCCACAACCTACCCCCGCCCTCGGCC CCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCAACC CCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCG CGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTG GACTTCGCTGCGATATTTATATCTGGGCCCC CCTTGGCCGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGT CTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGA AACAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAG CGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTG GCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCA CCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAG GGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAG CGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAAC GAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGA CGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTG AGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCC CAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGA TAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCA TGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCAC GACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTAC GAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAG CCCTGCCACCTAGG</p>	33	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARP QEQLVESGGGVVQPRSLRLS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVTWYDGSNKYYGDS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDLLRGVK GYAMDVWQGTIVTVSSGGGG SGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSLRR IYLAWYQQKPGQAPRLLIYDV FDRATGIPDRFSGGGSGTDF LTISRLEPEDFAVYYCQYSD SPFTFGPGTKVDIKRAAFVVP VFLPAKPTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCNHRNRSKR SRLLSHYDYMNTPRRPGPTRK HYQPYAPPRDFAAYRSRVKFS RSADAPAYQQGQNQLYNELNL GRREYDVLDRKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGDGL</p> <p>YQGLSTATKDTYDALHMQALP PR</p>	34

ES 2 900 233 T3

CAR anti-CD70		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
8G1.1_C 8K_4Bz	<p>ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTCTGCTGCTGCC GTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGC AAGAGCAGCTGGTTGAGTCTGGGGGCGGCGTC GTCCAACCCGGCCGGAGTCTGAGGTTGTCTTG CGCTGCAAGCGGATTTACATTTTCATCTTACG GCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAA GGGCTGGAGTGGGTCGCGGTGACTTGGTACGA CGGCTCCAATAAGTATTATGGGGATTCCGTGA AAGGTCGATTCACAATTAGCAGGGATAACTCC AAAACACACTGTATCTCCAAATGAACCTCTT GAGGGCCGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTG CAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTAAAGGGATAT GCtATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCACAGT TACTGTCAGTTCAGGTGGCGGTGGCAGTGGCG GCGGGGAAGTGGAGGCGGGGCTCTGAAATC GTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCT CAGCCCCGGAGAGCGAGCCACTTTGAGCTGCC GGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCATTTATTTG GCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCCAGGCGCC CAGGCTGCTGATATACGATGTGTTTCGATAGGG CCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGG GGGTCCGGGACTGACTTCACCTCACTATATC ACGACTCGAGCCGAAGACTTCGCAGTTTATT ATTGCCAGCAGTACTCCGACTCCCCATTACC TTCGGCCCTGGTACCAAAGTGGATATTAACG GGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCG CGAAACCCACAACACTACCCCGCCCTCGGCC CCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACC CCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCG CGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTG GACTTCGCCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCC CCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGT CTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGA AACCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGAGAAA AAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTA</p> <p>TGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGAC GGCTGCTCCTGCCGCTTTCTGAGGAGGAGGA GGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCA GATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGC CAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGG ACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGC GCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAA CCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTA TAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAG CCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG AGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCA GGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATG ACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG</p>	35	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARP QEQLVESGGGVVQPRSLRLS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVTWYDGSNKYYGDS VKGRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDLLRGVK GYAMDVWQGTIVTVSSGGGG SGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSLRR IYLAWYQQKPGQAPRLLIYDV FDRATGIPDRFSGGGSGTDF LTISRLEPEDEFVYYCQQYSD SPFTFGPGTKVDIKRAAFV VFLPAKPTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCNHRNRFV VKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCE LRVKFSRSADAPAYQQGQNL YNELNLGRREEYDVLDRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHGGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR</p>	36

ES 2 900 233 T3

CAR anti-CD70		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
1C8.1.0 01_C28T _28z	<p>ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCC GTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGC AGGTGCAGCTCCAAGAATCTGGACCGGGTCTC GTCAAGCCATCACAGACACTGTCCCTGACCTG CACCGTCTCCGGCGACTCTATCATTTACGGCG GCTACTATTGGTCTGGATTAGACAACATCCG GGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTT CTACAGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTC TCAAGAGCCGCGTTACCATTTACAGTGGATACT TCAAAAAACCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTTC TGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGTACTATT GCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCTGTTT GACCACTGGGGGCAAGGCACTCTTGTGACGGT GTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGCGGGG GATCCGGCGGCGGGGGTAGTGACATTCAAATG ACGCAGTCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGT CGGCGACCGAGTGACCATCAGCTGCCGAGCAT CCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTAC CAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAGGTCTT GATCTACGCTGAGAGCAGTCTGCAATCCGGCG TACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGA ACCGAGTTCACCCTGACAATTAGCTCCTTGCA GCCCGAGGATTTGCTCGCTATTACTGTCAAC AGAGTTATTCAACCCCTTTTACATTCGGACAG GGAATAAAGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGC CCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCA TTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCA CCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTG GGTGTTGGTTCGTAGTGGGTGGAGTCTCTGCTT GTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATA ATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCTT GCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAC GCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAG CCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTA TCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAG ATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAA CTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGA AGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGAC GGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGA AAAAAACCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCT GCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTG AAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGA AAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAG CACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG</p>	37	<p>MALPVTALLLP LALLLHAARP QVQLQESG PGLVKPSQTL SLT CTVSGDSIIISGGY YWSWIRQH PGKGLEWIGYIFYS GSTDYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARS GYSYA LFDHWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGSDIQMTQSPSSL S ASVGDRVTISCRASQF IGRYF NWYQQQPGKAPKVL IYAESSL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTI SSLQPEDFARYYCQQSYSTPF TFGQGTKVEIKRAAALDNEKS NGTI IHVKGKHLCP SFLFPGP SKPFWVLVVVGGVLACYLLV TVAF IIFWVRSKR SRLLHSDY MNMTPRRPGPTRKH YQPYAPP RDFAAYRSRVKFSRSADAPAY QQGNQLYNELNLGRRE EYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR</p>	38

ES 2 900 233 T3

CAR anti-CD70		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
1C8.1.0 01_C28T _4Bz	ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCC GTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGC AGGTGCAGCTCCAAGAATCTGGACCGGGTCTC GTCAAGCCATCACAGACACTGTCCCTGACCTG CACCGTCTCCGGCGACTCTATCATTTACAGGCG GCTACTATTGGTCTGGATTAGACAACATCCG GGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTT CTACAGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTC TCAAGAGCCGCGTTACCATTTCAGTGGATACT TCAAAAAACAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTTC TGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGACTATT GCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCTGTTT GACCACTGGGGGCAAGGCACTCTTGTGACGGT GTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGCGGGG GATCCGGCGGCGGGGGTAGTGACATTCAAATG ACGCAGTCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGT CGGCGACCGAGTGACCATCAGCTGCCGAGCAT CCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTAC CAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAGGTCTT GATCTACGCTGAGAGCAGTCTGCAATCCGGCG TACCTAGCAGTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGA ACCGAGTTCACCCTGACAATTAGCTCCTTGCA GCCCGAGGATTTGCTCGCTATTACTGTCAAC AGAGTTATTCAACCCCTTTTACATTCGGACAG GGAATAAAGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGC CCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCA TTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCA CCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTG GGTGTTGGTTCGTAGTGGGTGGAGTCTCTGCTT GTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATA ATCTTCTGGGTTGCTTTTCCGTCGTTAAGCG GGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAAC AGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAG GAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCTGA GGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGGGGTGA AGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTAT CAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT CAACCTGGGACGCAGGGAAAGATGACGTTT TGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATG GGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCCAGGA GGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGA TGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAA GGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGG TTTGTACCAGGACTCAGCACTGCTACGAAGG ATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTG CCACCTAGG	39	MALPVTALLLP LALLLHAARP QVQLQESG PGLVKPSQTL SLT CTVSGDSII SGGY YWSWIRQH PGKLEWIGYIF YSGST DYNP SLKSRVTI SVDTSKNQF SLKL SSVTAADTAVYYCARSGYSYA LFDHWGQGT LVTVSSGGGGSG GGGSGGGSDIQMTQSPSSL S ASVGDRTI SCRASQF IGRYF NWYQQQPGKAPKVL IYAESSL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTI SSLQPEDFARYYCQQSYSTPF TFGQGTKVEIKRAAALDNEKS NGTI IHVKGKHLCP SFLFPGP SKPFWVLVVVGGVLACY SLLV TVAFI IFWVRF SVVKRGRKLL LYIFKQPFMRPVQT TQEEDGC SCRFPEEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHGGLYQ GLSTATKDTYDALHMQLPPR	40

ES 2 900 233 T3

CAR anti-CD70		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
1C8.1.0 01_C8K_ 28Z	<p>ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCC GTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGC AGGTGCAGCTCCAAGAATCTGGACCGGGTCTC GTCAAGCCATCACAGACACTGTCCCTGACCTG CACCGTCTCCGGCGACTCTATCATTTCAGGCG GCTACTATTGGTCTGGATTAGACAACATCCG GGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTT CTACAGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTC TCAAGAGCCCGGTTACCATTTAGTGGATACT TCAAAAAACAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTTC TGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGACTATT GCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCTGTTT GACCACTGGGGCAAGGCACTCTTGTGACGGT</p> <p>GTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGCGCGGGG GATCCGGCGGCGGGGGTAGTGACATTCAAATG ACGCAGTCCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGT CGGCGACCGAGTGACCATCAGCTGCCGAGCAT CCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTAC CAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAGTCTCT GATCTACGCTGAGAGCAGTCTGCAATCCGGCG TACCTAGCAGTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGA ACCGAGTTCACCCTGACAATTAGCTCCTTGCA GCCCGAGGATTCGCTCGCTATTACTGTCAAC AGAGTTATTCAACCCCTTTTACATTCGGACAG GAACTAAAGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGC CTTCTGCTGCTGTTTTTCTGCCCCGAAACCCA CAACTACCCCGCCCTCGGCCCCCAACTCCT GCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCT GAGACCTGAGGCATGCCGCCCGCGCAGGCG GCGCCGTGCACACTAGAGCCTGGACTTCGCC TGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGG GACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGA TTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACAGATCC AAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACAT GAATATGACTCCACGCCGCTTGCCCCACAA GGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGA GATTTCTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTT TTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGC AGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAAC CTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGA CAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTG GCAAACCAAGACGAAAAACCCCGAGGAGGT CTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGC TGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAG AGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTG TACCAGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATAC TTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCAC CTAGG</p>	41	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARP QVQLQESGPGLVKPSQTLSTL CTVSGDSIIISGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIFYSGSTDYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARSGYSYA LFDHWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTISCRASQFIGRYF NWYQQQPGKAPKVLIIYAESSL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTI SSLQPEDFARYYCQSYSTPF TFGQGTKVEIKRAAAFVPVFL PAKPTTTPAPRPTPAPTIAS</p> <p>QPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVL LLSLVITLYCNHRNRSKRSL LHSYMNMTPRRPGPTRKHYQ PYAPPRDFAAYRSRVKFSRSA DAPAYQQQNQLYNELNLGRR EYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQUALPPR</p>	42

CAR anti-CD70		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
1C8.1.0 01_C8K_ 4Bz	<p>ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTCTGCTGCTGCC GTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGC AGGTGCAGCTCCAAGAATCTGGACCGGGTCTC GTCAAGCCATCACAGACACTGTCCCTGACCTG CACCGTCTCCGGCGACTCTATCATTTACAGCG GCTACTATTGGTCTGGATTAGACAACATCCG GGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTT CTACAGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTC TCAAGAGCCCGGTTACCATTTACAGTGGATACT TCAAAAAACAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTTC TGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGTACTATT GCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCTGTTT GACCACTGGGGGCAAGGCACTCTTGTGACGGT GTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGCGGGG GATCCGGCGGCGGGGGTAGTGACATTCAAATG ACGCAGTCCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGT CGGCGACCGAGTGACCATCAGCTGCCGAGCAT CCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTAC CAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAGGTCTT GATCTACGCTGAGAGCAGTCTGCAATCCGGCG TACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGA ACCGAGTTCACCCTGACAATTAGCTCCTTGCA GCCCAGGATTTTCGCTCGCTATTACTGTCAAC AGAGTTATTCAACCCCTTTTACATTCGGACAG GGAATAAAGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGC</p> <p>CTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCCGAAACCCA CAACTACCCCCGCCCCTCGGCCCCCAACTCCT GCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCT GAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGCAGGCG GCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCC TGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGG GACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGA TTACCCTCTACTGCAACCACAGAAAACCGCTTT TCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCT GTACATTTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGG TCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCC TGCCGCTTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTG CGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAG ATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAA CTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGA AGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGAC GGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGA AAAAACCCCGAGGAGGGTCTCTATAATGAGCT GCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTG AAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGA AAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAG CACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG</p>	43	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARP QVQLQESGPGLVKPSQTLSTL CTVSGDSIIISGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIFYSGSTDYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARSGYSYA LFDHWGQGLTVTVSSGGGGSG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRTVTSRASCQFIGRYF NWFYQQQPKAPKVLIIYAESSL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTI SSLQPEDFARYYCQQSYSTPF TFGQGTKVEIKRAAAFVPLFL PAKPTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVL LLSLVITLYCNHRNRFVSVVCR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDRRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR</p>	44

ES 2 900 233 T3

CAR anti-CD70		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
6E9.1_C 28T_28z	<p>ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCC GTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGC AGGTACACCTGGTGCAGAGCGGGGCGGAGGTC AAGAAACCGGGCGCATCCGTACGCGTGAGCTG CAAGGCCTCCGGATACACTTTTACTTCTTACT ATCTGCATTGGGTGAGGCAGGCACCGGGTCAG GGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCAAG CGGAGGGAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTC AAGGTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCA ACGAGTACCGTCTACATGGAGCTCAGTAGTCT GCGGAGCGAAGACACCGCAGTCTACTACTGCG CACGCGATTATGGAGACTATGTCTTTGACTAT TGGGGGCGAGGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAG CGGGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGTTCCG GCGGTGGGGGTTCAAAAGCGTACTGACACAG CCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGGCCAAAG GGTTACAATCAGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTA ACATAGGTACCAACACGGTGAACCTGGTACCAG CAGTTGCCTGGCACAGCGCCTCAGCTGCTCAT CTATATCAACAATCAGCGCCAAGTGGCGTGC CCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACC AGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCCTTCAATC CGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCT GGGACGATAGCCTGAACGGCCCCGTCGTGGGC GGCGGGACGAAACTGACAGTGTGGGCGCCGC TGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAA TCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCG TCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATT CTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCG CTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTT ATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCG CCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTC CACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTAC CAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGC CTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTG CAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAAC CAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAG</p> <p>GGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAG GACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGA CGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGA GCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT CTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGG GGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACT CAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTC TCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG</p>	45	<p>MALPVTALLLP LALLLHAARP QVHLVQSGAEVKKPGASVRVS CKASGYTFTSYLHWVRQAPG QGLEWMGIVDPSSGGTSYDQK FQGRFTMTRDITSTSTVYMELS SLRSEDVAVYYCARDYGDYVF DYWGQGLTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQSVLTQPPSASGTP GQRVTISCSGSSSNIGTNTVN WYQQLPGTAPQLLIYINNRP SGVPDRFSGSKSGLTSASLAIS GLQSEDEADYYCATWDDSLNG PVVGGGKTLTVLGAAALDNEK SNGTIIHVKGKHLCPSP LFPG PSKPFWVLVVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVRSKRSRLHSD YMNMTPRRPGPTRKHYPYAP PRDFAAYRSRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGDGLYQGLSTA TKDITYDALHMQALPPR</p>	46

ES 2 900 233 T3

CAR anti-CD70		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
6E9.1_C 28T_4Bz	<p>ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCC GTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGC AGGTACACCTGGTGCAGAGCGGGGCGGAGGTC AAGAAACCGGGCGCATCCGTACGCGTGAGCTG CAAGGCCTCCGGATACACTTTTACTTCTTACT ATCTGCATTGGGTCAGGCAGGCACCGGGTCAG GACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCAAG CGGAGGGAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTC AAGGTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCA ACGAGTACCGTCTACATGGAGCTCAGTAGTCT GCGGAGCGAAGACACCGCAGTCTACTACTGCG CACGCGATTATGGAGACTATGTCTTTGACTAT TGGGGGCAGGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAG CGGGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGTTCCG GCGGTGGGGGTTCAAAAGCGTACTGACACAG CCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGGCCAAAG GGTTACAATCAGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTA ACATAGGTACCAACACGGTGAACCTGGTACCAG CAGTTGCCTGGCACAGCGCCTCAGCTGCTCAT CTATATCAACAATCAGCGCCAAGTGGCGTGC CCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACC AGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCCTTCAATC CGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCT GGGACGATAGCCTGAACGGCCCCGTCGTGGGC GGCGGGACGAAACTGACAGTGTTGGGCGCCGC TGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAA TCATTACAGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCG TCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATT CTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCG CTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTT ATAATCTTCTGGGTTTCGCTTTTCCGTCGTTAA GCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCA AACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACT CAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCC TGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACCTGAGGG TGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCG TATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGA GCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACG TTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAG ATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCA GGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATA AGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATG AAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGA CGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGA AGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCC CTGCCACCTAGG</p>	47	<p>MALPVTALLLP LALLLHAARP QVHLVQSGAEVKKPGASVRVS CKASGYTFTSYLHWVRQAPG QGLEWMGIVDPSSGGSTSYDQK FQGRFTMTRDTSTSTVYMELS SLRSED TAVYYCARDYGDYVF DYWGQGLTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQSVLTQPPSASGTP GQRVTI SCSSSSNIGTNTVN WYQQLPGTAPQLLIYINNQRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLQSEDEADYYCATWDDSLNG PVVGGGKTLTVLGAALDNEK SNGTIIHVKGKHLCP SPLFPG PSKPFVVLVVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVRF SVVKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFP EEEEEGGCEL RVKFSR SADAPAYQQGNQLYNELNLG RREYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQDKMAE AYSEIGMKGERRRGKHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPP R</p>	48

ES 2 900 233 T3

CAR anti-CD70		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
6E9.1_C 8K_28z	<p>ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCC GTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGC AGGTACACCTGGTGCAGAGCGGGGCGGAGGTC AAGAAACCGGGCGCATCCGTACGCGTGAGCTG CAAGGCCTCCGGATACACTTTTACTTCTTACT ATCTGCATTGGGTGAGGCAGGCACCGGGTCAG</p> <p>GGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCAAG CGGAGGGAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTC AAGGTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTC ACGAGTACCGTCTACATGGAGCTCAGTAGTCT GCGGAGCGAAGACACCGCAGTCTACTACTGCG CACGCGATTATGGAGACTATGTCTTTGACTAT TGGGGGCAGGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAG CGGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGTTCCG GCGGTGGGGGTTCAAAAGCGTACTGACACAG CCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGCCAAAG GGTTACAATCAGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTA ACATAGGTACCAACACGGTGAAGTGGTACCAG CAGTTGCCTGGCACAGCGCCTCAGCTGCTCAT CTATATCAACAATCAGCGCCAAGTGGCGTGC CCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACC AGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCCTTCAATC CGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCT GGGACGATAGCCTGAACGGCCCCGTCGTGGGC GGCGGGACGAAACTGACAGTGTGGGCGCCGC TGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCGCAAAC CCACAACACTCCCCGCCCCCTCGCCCCCAACT CCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTC TCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCGCGGCAG GCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTC GCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGC CGGGACATGCGGGTACTGCTGCTGTCTCTGG TGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACAGA TCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTA CATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCA CAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACACCT AGAGATTTTCGTGCCTATCGGAGCAGGGTGAA GTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATC AGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTC AACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTT GGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGG GTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCCAGGAG GGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGAT GGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAG GAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGT TTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGA TACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGC CACtAGG</p>	49	<p>MALPVTALLLP LALLLHAARP QVHLVQSGAEVKKPGASVRVS CKASGYTFTSYLHWVRQAPG QGLEWMGIVDPSSGSTSVDQK FQGRFTMTRDITSTSTVYMELS SLRSED TAVYYCARDYGDYVF</p> <p>DYWGQGTILVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQSVLTQPPSASGTP GQRVTISCSGSSSNIGTNTVN WYQQLPGTAPQLLIYINNQR SGVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLQSEDEADYYCATWDDSLNG PVVGGGKTLTVLGAAAFVPVF LPAKPTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCNHRNRSKRSR LLHSDYMNMTPRRP GPTRKHY QPYAPPRDFAAYRSRVKFSRS ADAPAYQQGNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQLP</p>	50

CAR anti-CD70		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
6E9.1_C 8K_4Bz	<p>ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCC GTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGC AGGTACACCTGGTGCAGAGCGGGGCGGAGGTC AAGAAACCGGGCGCATCCGTACCGGTGAGCTG CAAGGCCTCCGGATACACTTTTACTTCTTACT ATCTGCATTGGGTCAGGCAGGCACCGGGTCAG GGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCAAG CGGAGGGAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTC AAGGTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCA ACGAGTACCGTCTACATGGAGCTCAGTAGTCT GCGGAGCGAAGACACCGCAGTCTACTACTGCG CACGCGATTATGGAGACTATGTCTTTGACTAT TGGGGGCGAGGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAG CGGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGTTCCG GCGGTGGGGGTTTACAAAGCGTACTGACACAG CCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCGGCCAAAG GGTTACAATCAGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTA ACATAGGTACCAACACGGTGAACCTGGTACCAG</p> <p>CAGTTGCCTGGCACAGCGCCTCAGCTGCTCAT CTATATCAACAATCAGCGGCCAAGTGGCGTGC CCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACC AGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCCTTCAATC CGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCT GGGACGATAGCCTGAACGGCCCCGTCGTGGGC GGCGGGACGAACTGACAGTGTGGGCGCCGC TGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCGCGAAAC CCACAACCTACCCCGCCCTCGGCCCCCAACT CCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTC TCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAG GCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTC GCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGC CGGGACATGCGGGTACTGCTGCTGTCTCTGG TGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACCGC TTTTCCGTCGTTAAGCGGGGAGAAAAAAGCT GCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGC CGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGC TCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGG GTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTG CAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAAC CAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAG GGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAG GACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGA CGAAAAAACCCCGAGGAGGTCTCTATAATGA GCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT CTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGG GGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACT CAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTC TCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG</p>	51	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARP QVHLVQSGAEVKKPGASVRVS CKASGYTFTSYLHWVRQAPG QGLEWMGIVDPSSGSTSVDQK FQGRFTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDVAVYYCARDYGDYVF DYWGQGTILVTVSSGGGSGGG GSGGGGSQSVLTQPPSASGTP GQRVTISCSGSSSNIGTNTVN WYQQLPGTAPQSLLIYINNRP SGVPDRFSGSKSLTYSASLAIS GLQSEDEADYCATWDDSLNG PVVGGGTKLTVLGAAAFVPVF LPAKPTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCNHRNRF SVVK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT</p> <p>QEEDGCSCRFPEEEEGGCELR VKFSRSADAPAYQQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGGK HDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR</p>	52

En algunas realizaciones, un polinucleótido de la presente divulgación codifica un CAR, en el que el CAR comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la

SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 y 52. En algunas realizaciones, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 y 52. En una realización, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30. En otra realización, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32. En otra realización, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34. En otra realización, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36. En otra realización, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38. En otra realización, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40. En otra realización, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42. En otra realización, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44. En otra realización, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46. En otra realización, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48. En otra realización, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50. En otra realización, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52.

En algunas realizaciones, un polinucleótido de la presente divulgación que codifica un CAR comprende una secuencia de nucleótidos al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49 y 51. En algunas realizaciones, el polinucleótido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 29. En una realización, el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 31. En otra realización, el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 33. En otra realización, el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 35. En otra realización, el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 37. En otra realización, el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 39. En otra realización, el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 41. En otra realización, el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 43. En otra realización, el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 45. En otra realización, el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 47. En otra realización, el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 49. En otra realización, el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 51.

IV. Vectores, células y composiciones farmacéuticas

En algunos aspectos, se proporcionan en este documento vectores que comprenden un polinucleótido de la presente divulgación. En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a un vector o un conjunto de vectores que comprenden un polinucleótido que codifica un CAR o un TCR, como se describe en el presente documento. En otras realizaciones, la presente divulgación se dirige a un vector o un conjunto de vectores que comprenden un polinucleótido que codifica un anticuerpo o una molécula de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a CD70, como se describe en el presente documento.

Cualquier vector conocido en la técnica puede ser adecuado para la presente divulgación. En algunas realizaciones, el vector es un vector viral. En algunas realizaciones, el vector es un vector retroviral, un vector de ADN, un vector del virus de la leucemia murina, un vector de SFG, un plásmido, un vector de ARN, un vector adenoviral, un vector baculoviral, un vector viral de Epstein Barr, un vector papovaviral, un vector viral de vaccinia, un vector viral de herpes simple, un vector asociado a adenovirus (AAV), un vector lentiviral o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones de la presente divulgación se pueden emplear uno, dos o más vectores. Por ejemplo, en una realización, uno o más componentes de un CAR o TCR se pueden disponer en un vector, mientras que uno o más componentes diferentes de un CAR o TCR se pueden disponer en un vector diferente.

En otros aspectos, se proporcionan en este documento células que comprenden un polinucleótido o un vector de la presente divulgación. En algunas realizaciones, la presente divulgación está dirigida a células huésped, tales como células *in vitro*, que comprenden un polinucleótido que codifica un CAR o un TCR, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente divulgación está dirigida a células huésped, p. ej., células *in vitro*, que comprenden un polinucleótido que codifica un anticuerpo o una molécula de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a CD70, como se divulga en el presente documento.

En otras realizaciones, la presente divulgación se dirige a células *in vitro* que comprenden un polipéptido codificado por un polinucleótido que codifica un CAR o un TCR, como se describe en el presente documento. En otras realizaciones, la presente divulgación se dirige a células, células *in vitro*, que comprenden un polipéptido codificado por un polinucleótido que codifica una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, como se divulga en el presente documento.

Se puede usar cualquier célula como célula huésped para los polinucleótidos, los vectores o los polipéptidos de la presente divulgación. En algunas realizaciones, la célula puede ser una célula procariota, una célula fúngica, una célula de levadura o células eucariotas superiores, tal como una célula de mamífero. Las células procariotas

adecuadas incluyen, sin limitación, eubacterias, tales como organismos gramnegativos o grampositivos, p. ej., *Enterobacteriaceae* tales como *Escherichia*, p. ej., *E. coli*; *Enterobacter*; *Erwinia*; *Klebsiella*; *Proteo*; *Salmonella*, p. ej., *Salmonella typhimurium*; *Serratia*, p. ej., *Serratia marcescans* y *Shigella*; Bacilos tales como *B. subtilis* y *B. licheniformis*; *Pseudomonas* tales como *P. aeruginosa*; y *Streptomyces*. En algunas realizaciones, la célula huésped es una célula humana. En algunas realizaciones, la célula es una célula inmunitaria. En algunas realizaciones, la célula inmunitaria se selecciona del grupo que consiste en una célula T, una célula B, un linfocito infiltrante de tumor (TIL), una célula que expresa TCR, una célula asesina natural (NK), una célula dendrítica, un granulocito, una célula linfoide innata, un megacariocito, un monocito, un macrófago, una plaqueta, un timocito y una célula mieloide. En una realización, la célula inmunitaria es una célula T. En otra realización, la célula inmunitaria es una célula NK. En algunas realizaciones, la célula T es un linfocito infiltrante de tumor (TIL), una célula T autóloga, una célula T autóloga modificada (eACT^{MR}), una célula T alogénica, una célula T heteróloga o cualquier combinación de los mismos.

Se puede obtener una célula de la presente divulgación a través de cualquier fuente conocida en la técnica. Por ejemplo, las células T se pueden diferenciar *in vitro* a partir de una población de células madre hematopoyéticas, o las células T se pueden obtener de un sujeto. Las células T pueden obtenerse, p. ej., de células mononucleares de sangre periférica, médula ósea, tejido de ganglios linfáticos, sangre del cordón umbilical, tejido del timo, tejido de un sitio de infección, ascitis, derrame pleural, tejido del bazo y tumores. Además, las células T pueden derivarse de una o más líneas de células T disponibles en la técnica. Las células T también pueden obtenerse de una unidad de sangre extraída de un sujeto usando cualquier cantidad de técnicas conocidas por el experto en la materia, tales como separación y/o aféresis de FICOLL^{MR}. En algunas realizaciones, las células recolectadas por aféresis se lavan para eliminar la fracción de plasma y se colocan en un tampón o medio apropiado para su procesamiento posterior. En algunas realizaciones, las células se lavan con PBS. Como se apreciará, se puede usar una etapa de lavado, tal como usando una centrifuga de flujo continuo semiautomatizada, p. ej., el procesador de células COBE^{MR} 2991, el Baxter CYTOMATE^{MR}, o similares. En algunas realizaciones, las células lavadas se resuspenden en uno o más tampones biocompatibles u otra solución salina con o sin tampón. En algunas realizaciones, se eliminan los componentes no deseados de la muestra de aféresis. En la publicación de patente de los Estados Unidos N° 2013/0287748 se divulgan métodos adicionales de aislamiento de células T para una terapia con células T.

En algunas realizaciones, las células T se aíslan de las PBMC lisando los glóbulos rojos y agotando los monocitos, p. ej., usando centrifugación a través de un gradiente PERCOLL^{MR}. En algunas realizaciones, una subpoblación específica de linfocitos T, tal como linfocitos T CD28⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD45RA⁺ y CD45RO⁺, puede aislarse adicionalmente mediante técnicas de selección positiva o negativa conocidas en el arte. Por ejemplo, el enriquecimiento de una población de células T mediante selección negativa se puede lograr con una combinación de anticuerpos dirigidos a marcadores de superficie únicos para las células seleccionadas negativamente. En algunas realizaciones, se puede usar la clasificación y/o selección celular mediante inmunoadherencia magnética negativa o citometría de flujo que usa un cóctel de anticuerpos monoclonales dirigidos a marcadores de superficie celular presentes en las células seleccionadas negativamente. Por ejemplo, para enriquecer las células CD4⁺ mediante selección negativa, un cóctel de anticuerpos monoclonales incluye típicamente anticuerpos contra CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR y CD8. En algunas realizaciones, se utilizan la citometría de flujo y la clasificación de células para aislar poblaciones de células de interés para su uso en la presente divulgación. Usando estas técnicas estándar, las células T modificadas administradas a un paciente cuando se realizan los métodos proporcionados en este documento pueden comprender cualquier proporción deseada de células. Por ejemplo, puede ser deseable proporcionar solo células CD8⁺ diseñadas a un paciente, solo células CD4⁺ modificadas a un paciente, o una proporción deseada de células CD4⁺ a CD8⁺, así como igual número de células CD4⁺ y CD8⁺.

En algunas realizaciones, las PBMC se usan directamente para la modificación genética con las células inmunes (tales como CAR o TCR) usando métodos como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, después de aislar las PBMC, los linfocitos T se aíslan adicionalmente y los linfocitos T citotóxicos y colaboradores se clasifican en subpoblaciones de células T sin modificar, de memoria y efectoras antes o después de la modificación y/o expansión genética.

En algunas realizaciones, las células CD8⁺ se clasifican además en células sin modificar, de memoria central y efectoras identificando los antígenos de la superficie celular que están asociados con cada uno de estos tipos de células CD8⁺. En algunas realizaciones, la expresión de marcadores fenotípicos de las células T de memoria central incluye CD3, CD28, CD44, CD45RO, CD45RA y CD127 y son negativos para la granzima B. En algunas realizaciones, las células T de memoria central son células T CD8⁺ CD3⁺, CD28⁺, CD44^{alto}, CD45RO^{alto}, CD45RA^{bajo} y CD127^{alto}. En algunas realizaciones, las células T efectoras son negativas para CD62L, CCR7, CD28 y CD127 y positivas para granzima B y perforina. En algunas realizaciones, las células T CD4⁺ se clasifican además en subpoblaciones. Por ejemplo, las células colaboradoras T CD4⁺ pueden clasificarse en células sin modificar, de memoria central y efectoras identificando poblaciones de células que tienen antígenos de superficie celular.

En algunas realizaciones, las células inmunes, p. ej., las células T, se modifican genéticamente después del aislamiento usando métodos conocidos, o las células inmunes se activan y expanden (o diferencian en el caso de progenitores) *in vitro* antes de ser modificadas genéticamente. En otra realización, las células inmunes, p. ej., las células T, se modifican genéticamente con los receptores de antígenos quiméricos descritos en este documento (p. ej., se transducen con un vector viral que comprende una o más secuencias de nucleótidos que codifican un CAR) y

luego se activan y/o expanden *in vitro*. Los métodos para activar y expandir células T se conocen en la técnica y se describen, p. ej., en las patentes de Estados Unidos N° 6.905.874; 6.867.041; y 6.797.514; y en la publicación PCT N° WO 2012/079000. Generalmente, tales métodos incluyen poner en contacto PBMC o células T aisladas con un agente estimulante y un agente coestimulador, tal como anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28, generalmente unidos a una perla u otra superficie, en un medio de cultivo con citocinas apropiadas, tales como IL-2. Los anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28 unidos a la misma perla sirven como una célula presentadora de antígeno (APC) "sustituta". Un ejemplo es el sistema Dynabeads®, un sistema activador/estimulador de CD3/CD28 para la activación fisiológica de células T humanas. En otras realizaciones, las células T se activan y estimulan para que proliferen con células alimentadoras y anticuerpos y citocinas apropiados usando métodos como los descritos en las patentes de los Estados Unidos N° 6.040.177 y 5.827.642 y la publicación PCT N° WO 2012/129514.

En algunas realizaciones, las células T se obtienen de un sujeto donante. En algunas realizaciones, el sujeto donante es un paciente humano que padece un cáncer o un tumor. En otras realizaciones, el sujeto donante es un paciente humano que no padece un cáncer o un tumor. En otra realización, las células T se derivan de células madre pluripotentes mantenidas en condiciones favorables para la diferenciación de las células madre en células T.

Otros aspectos de la presente divulgación están dirigidos a composiciones que comprenden un polinucleótido proporcionado en el presente documento, un vector proporcionado en el presente documento, un polipéptido proporcionado en el presente documento, o una célula *in vitro* proporcionada en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición comprende un vehículo, diluyente, solubilizante, emulsionante, conservante y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición comprende un excipiente. En una realización, la composición comprende un polinucleótido que codifica un CAR o un TCR, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70. En otra realización, la composición comprende un CAR o un TCR codificado por un polinucleótido proporcionado en el presente documento, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70. En otra realización, la composición comprende una célula T que comprende un polinucleótido que codifica un CAR o un TCR, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70. En otra realización, la composición comprende un anticuerpo o una molécula de unión al antígeno del mismo codificada por un polinucleótido proporcionado en el presente documento. En otra realización, la composición comprende una célula *in vitro* que comprende un polinucleótido que codifica un anticuerpo o una molécula de unión al antígeno del mismo codificada por un polinucleótido proporcionado en el presente documento. En otra realización, la composición comprende un CAR o un TCR proporcionado en el presente documento, en el que el CAR o el TCR comprende un componente que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70.

En algunas realizaciones, la composición incluye más de un CAR diferente o el TCR que comprende un componente que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70. En algunas realizaciones, la composición incluía más de un CAR o el TCR que comprende un componente que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, en el que las moléculas de unión a antígeno para CD70 se unen a más de un epítipo. En algunas realizaciones, los CAR o los TCR que comprenden un componente que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70 no competirán entre sí por la unión a CD70. En algunas realizaciones, cualquiera de los CAR o TCR que comprenden un componente que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70 proporcionados en el presente documento se combinan en una composición farmacéutica.

En otras realizaciones, la composición se selecciona para administración parenteral. La preparación de tales composiciones farmacéuticamente aceptables está dentro de la capacidad de un experto en la técnica. En algunas realizaciones, se usan tampones para mantener la composición a pH fisiológico o a un pH ligeramente más bajo, típicamente dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8. En algunas realizaciones, cuando se contempla la administración parenteral, la composición está en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable libre de pirógenos que comprende un CAR deseado o el TCR que comprende un componente que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, con o sin agentes terapéuticos adicionales, en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo para inyección parenteral es agua destilada estéril en la que un CAR o el TCR que comprende un componente que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, se formula como una solución isotónica estéril, debidamente conservada. En algunas realizaciones, la preparación implica la formulación del CAR deseado o el TCR que comprende un componente que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70 con compuestos poliméricos (tales como ácido poliláctico o ácido poliglicólico), perlas o liposomas, que proporcionan la liberación controlada o sostenida del producto, que luego se administra mediante una inyección de depósito. En algunas realizaciones, se utilizan dispositivos de administración de fármacos implantables para introducir la molécula deseada.

V. Métodos de uso de las moléculas de unión a antígenos divulgadas, CAR y TCR

Otro aspecto de la presente divulgación está dirigido a un método para fabricar una célula que expresa un CAR o un TCR que comprende transducir una célula con un polinucleótido divulgado en el presente documento en condiciones adecuadas. En algunas realizaciones, el método comprende transducir una célula con un polinucleótido que codifica

un CAR o un TCR, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el método comprende transducir una célula con un vector que comprende un polinucleótido que codifica un CAR o un TCR, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70. En otras realizaciones, el método comprende transducir una célula con un polinucleótido que codifica un CAR o TCR que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el método comprende transducir una célula con un vector que comprende el polinucleótido que codifica el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el método comprende además aislar la célula.

Otro aspecto de la presente divulgación está dirigido a un método para inducir una inmunidad contra un tumor que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una célula que comprende un polinucleótido descrito en el presente documento, un vector descrito en el presente documento o un CAR o un TCR descrito en el presente documento. En una realización, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una célula que comprende un polinucleótido que codifica un CAR o un TCR, en el que el CAR o TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, como se describe en el presente documento. En otra realización, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una célula que comprende un vector que comprende un polinucleótido que codifica un CAR o un TCR, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, como se describe en el presente documento. En otra realización, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una célula que comprende un CAR o un TCR codificado por un polinucleótido descrito en el presente documento, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70.

En otras realizaciones, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una célula que comprende un polinucleótido que codifica un CAR o TCR que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, como se describe en el presente documento. En otra realización, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una célula que comprende un vector que comprende un polinucleótido que codifica un CAR o TCR que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, como se describe en el presente documento. En otra realización, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una célula que comprende un anticuerpo o molécula de unión al antígeno del mismo codificado por un polinucleótido descrito en este documento (p. ej., un CAR o TCR), en el que el anticuerpo o molécula de unión al antígeno del mismo se une específicamente a CD70.

Otro aspecto de la presente divulgación está dirigido a un método para inducir una respuesta inmune en un sujeto que comprende administrar una cantidad eficaz de las células inmunes modificadas de la presente solicitud. En algunas realizaciones, la respuesta inmune es una respuesta inmune mediada por células T. En algunas realizaciones, la respuesta inmune mediada por células T se dirige contra una o más células diana. En algunas realizaciones, la célula inmunitaria modificada comprende un CAR o un TCR, como los que se proporcionan en el presente documento. En algunas realizaciones, la célula diana es una célula tumoral.

Otro aspecto de la presente divulgación está dirigido a un método para tratar o prevenir una neoplasia maligna, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de al menos una molécula de unión al antígeno aislada descrita en este documento o al menos una célula inmunitaria, en el que la célula inmunitaria comprende al menos un CAR, TCR y/o molécula de unión al antígeno aislada como se describe en el presente documento.

Otro aspecto de la presente divulgación está dirigido a un método para tratar un trastorno hiperproliferativo o una enfermedad inflamatoria en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un polinucleótido descrito en este documento, un vector divulgado en este documento, un CAR o un TCR divulgado en el presente documento, una célula divulgada en el presente documento o una composición divulgada en el presente documento. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, psoriasis, alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como enfermedad de Crohn, IBD, fibromialgia, mastocitosis, enfermedad celíaca y cualquier combinación de las mismas.

Otro aspecto de la presente divulgación está dirigido a un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un polinucleótido divulgado en este documento, un vector divulgado en el presente documento, un CAR o un TCR divulgado en este documento, una célula divulgada en este documento, o una composición divulgada en este documento. En una realización, el método comprende administrar un polinucleótido que codifica un CAR o un TCR, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, como se divulga en el presente documento. En otra realización, el método comprende administrar un vector que comprende un polinucleótido que codifica un CAR o un TCR, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, como se divulga en el presente documento. En otra realización, el método comprende administrar un CAR o un TCR codificado por un polinucleótido divulgado en el presente documento, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70. En otra realización, el método comprende administrar una célula que comprende el

polinucleótido, o un vector que comprende el polinucleótido, que codifica un CAR o un TCR, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, como se divulga en el presente documento. En otras realizaciones, el método comprende administrar un polinucleótido que codifica un CAR o un TCR, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, como se divulga en el presente documento. En otra realización, el método comprende administrar un vector que comprende un polinucleótido que codifica un CAR o un TCR, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, como se divulga en el presente documento. En otra realización, el método comprende administrar un anticuerpo, CAR o TCR, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70 y está codificada por un polinucleótido divulgado en este documento. En otra realización, el método comprende administrar una célula que comprende el polinucleótido, o un vector que comprende el polinucleótido, que codifica un anticuerpo, CAR o TCR, en el que CAR o TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, como se divulga en el presente documento.

En algunas realizaciones, un anticuerpo, CAR o TCR, en el que el CAR o el TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, se administra solo. En tales células inmunes, el anticuerpo, CAR o TCR, en el que CAR o TCR comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, puede estar bajo el control de la misma región promotora o un promotor separado. En algunas realizaciones, los genes que codifican agentes proteicos y/o un anticuerpo, CAR o TCR, en los que CAR o TCR comprenden una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, pueden estar en vectores separados.

En algunas realizaciones, los métodos para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita comprenden una terapia con células T. En una realización, la terapia con células T de la presente divulgación se diseña con terapia de células autólogas (eACT^{MR}). De acuerdo con esta realización, el método puede incluir la recogida de células sanguíneas del paciente. Las células sanguíneas aisladas (p. ej., células T) se pueden modificar para expresar un CAR anti-CD70 de la presente divulgación ("células T con CAR anti-CD70"). En una realización particular, las células T CAR anti-CD70 se administran al paciente. En algunas realizaciones, las células T CAR anti-CD70 tratan un tumor o cáncer en el paciente. En una realización, las células T CAR anti-CD70 reducen el tamaño de un tumor o cáncer.

En algunas realizaciones, las células T del donante para su uso en la terapia con células T se obtienen del paciente (p. ej., para una terapia con células T autólogas). En otras realizaciones, las células T del donante para su uso en la terapia con células T se obtienen de un sujeto que no es el paciente (p. ej., terapia con células T alogénicas).

Las células T se pueden administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de las células T puede ser al menos aproximadamente 10^4 células, al menos aproximadamente 10^5 células, al menos aproximadamente 10^6 células, al menos aproximadamente 10^7 células, al menos aproximadamente 10^8 células, al menos aproximadamente 10^9 células, al menos aproximadamente 10^{10} células, o al menos aproximadamente 10^{11} células. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de las células T es aproximadamente 10^{14} células, aproximadamente 10^5 células, aproximadamente 10^6 células, aproximadamente 10^7 células o aproximadamente 10^8 células. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de células T con CAR anti-CD70 es de aproximadamente 1×10^5 células/kg, 2×10^5 células/kg, 3×10^5 células/kg, 4×10^5 células/kg, 5×10^5 células/kg, 1×10^6 células/kg, 2×10^6 células/kg, aproximadamente 3×10^6 células/kg, aproximadamente 4×10^6 células/kg, aproximadamente 5×10^6 células/kg, aproximadamente 6×10^6 células/kg, aproximadamente 7×10^6 células/kg, aproximadamente 8×10^6 células/kg, aproximadamente 9×10^6 células/kg, aproximadamente 1×10^7 células/kg, aproximadamente 2×10^7 células/kg, aproximadamente 3×10^7 células/kg, aproximadamente 4×10^7 células/kg, aproximadamente 5×10^7 células/kg, aproximadamente 6×10^7 células/kg, aproximadamente 7×10^7 células/kg, aproximadamente 8×10^7 células/kg, o aproximadamente 9×10^7 células/kg.

Otro aspecto de la presente divulgación está dirigido a métodos de diagnóstico, detección o validación. En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno se usa como herramienta de diagnóstico o validación. En algunas realizaciones, las moléculas de unión a antígeno descritas en este documento se utilizan para analizar la cantidad de CD70 presente en una muestra y/o sujeto. En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno de diagnóstico no es neutralizante. En algunas realizaciones, las moléculas de unión a antígeno descritas en este documento se usan o se proporcionan en un kit de ensayo y/o método para la detección de CD70 en tejidos o células de mamíferos con el fin de cribar/diagnosticar una enfermedad o trastorno asociado con cambios en los niveles de CD70. En algunas realizaciones, el kit comprende una molécula de unión al antígeno que se une a CD70, junto con medios para indicar la unión de la molécula de unión al antígeno con CD70, si está presente, y opcionalmente niveles de proteína CD70. Pueden usarse varios medios para indicar la presencia de una molécula de unión al antígeno. Por ejemplo, los fluoróforos, otras sondas moleculares o enzimas pueden unirse a la molécula de unión al antígeno y la presencia de la molécula de unión al antígeno se puede observar de diversas formas. Ejemplos de fluoróforos incluyen fluoresceína, rodamina, tetrametilrodamina, eosina, eritrosina, cumarina, metilcumarinas, pireno, verde malaquita, estilbena, Lucifer Yellow, Cascade Blue, Texas Red, IAEDANS, EDANS, BODIPY FL, LC Red 640, Cy 5, Cy 5.5, LC Red 705, Oregon Green, los colorantes Alexa-Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 647, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680), Cascade Blue, Cascade Yellow y R-ficoeritrina (PE) (Molecular Probes), FITC, Rodamina, y Texas Red (Pierce), Cy5, Cy5.5, Cy7 (Amersham Life Science). Como apreciará un experto en la técnica, el grado de unión de la molécula de unión al antígeno se

puede usar para determinar la cantidad de CD70 que hay en una muestra.

V.A. Tratamiento para el cáncer

5 Los métodos de la divulgación se pueden usar para tratar un cáncer en un sujeto, reducir el tamaño de un tumor, matar células tumorales, prevenir la proliferación de células tumorales, prevenir el crecimiento de un tumor, eliminar un tumor de un paciente, prevenir la recaída de un tumor, prevenir la metástasis tumoral, inducir la remisión en un paciente o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos inducen una respuesta completa. En otras realizaciones, los métodos inducen una respuesta parcial.

10 Los cánceres que se pueden tratar usando los CAR, YCR y los anticuerpos proporcionados en este documento incluyen tumores que no están vascularizados, que aún no están sustancialmente vascularizados o vascularizados. El cáncer también puede incluir tumores sólidos o no sólidos. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico. En algunas realizaciones, el cáncer es de glóbulos blancos. En otras realizaciones, el cáncer es de células plasmáticas. En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia, linfoma o mieloma. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBC), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma folicular transformado, linfoma esplénico de la zona marginal (SMZL), leucemia aguda o crónica, enfermedades mieloides que incluyen, entre otras, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia linfoblástica aguda (ALL) (incluida ALL no de células T), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de células T, uno o más de leucemia linfocítica aguda de células B ("BALL"), leucemia linfocítica aguda de células T ("TALL"), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML), Leucemia prolinfocítica de células B, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, linfoma de Burkitt, leucemia de células pilosas, linfoma folicular de células pequeñas o células grandes, enfermedades linfoproliferativas malignas, linfoma MALT, linfoma de células del manto, linfoma de zona marginal, mielodisplasia y síndrome mielodisplásico (MDS), síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos (MAS) y linfocitosis hemofagocítica (HLH)), enfermedad granulomatosa crónica o aguda, granuloma de células grandes, deficiencia de adhesión de leucocitos, linfoma plasmoblástico, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides, macroglobulinemia de Waldenstrom, trastornos proliferativos de células de plasma (p. ej., mieloma asintomático (mieloma múltiple latente o mieloma indolente), gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), plasmacitomas (p. ej., discrasia de células plasmáticas, mieloma solitario, plasmacitoma solitario, plasmacitoma extramedular y plasmacitoma múltiple), amiloidosis de cadenas ligeras de amiloide sistémico, síndrome POEMS (síndrome de Crow-Fukase, enfermedad de Takatsuki, síndrome PEP) o combinaciones de los mismos. En una realización, el cáncer es un mieloma. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple. En otra realización particular, el cáncer es linfoma de células T o B.

35 En algunas realizaciones, los métodos comprenden además la administración de un compuesto quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el compuesto quimioterapéutico seleccionado es un compuesto quimioterapéutico que agota la linfa (acondicionamiento previo). Los regímenes de tratamiento de acondicionamiento previo beneficiosos, junto con los biomarcadores beneficiosos correlativos, se describen en las solicitudes de patente de los Estados Unidos N° 40 15/167.977 y 15/295.931 y la solicitud de patente publicada de los Estados Unidos PCT/US2016/034885. Estos describen, p. ej., métodos para acondicionar a un paciente que necesita una terapia con células T que comprenden administrar al paciente dosis beneficiosas específicas de ciclofosfamida (entre aproximadamente 100 mg/m²/día y aproximadamente 2.000 mg/m²/día; p. ej., aproximadamente 100 mg/m²/día, aproximadamente 200 mg/m²/día, aproximadamente 300 mg/m²/día, aproximadamente 400 mg/m²/día, aproximadamente 500 mg/m²/día, aproximadamente 600 mg/m²/día, aproximadamente 700 mg/m²/día, aproximadamente 800 mg/m²/día, aproximadamente 900 mg/m²/día, aproximadamente 1.000 mg/m²/día, aproximadamente 1.500 mg/m²/día o aproximadamente 2.000 mg/m²/día) sola o en combinación con dosis específicas de fludarabina (entre aproximadamente 10 mg/m²/día y aproximadamente 900 mg/m²/día; p. ej., aproximadamente 10 mg/m²/día, aproximadamente 20 mg/m²/día, aproximadamente 30 mg/m²/día, aproximadamente 40 mg/m²/día, aproximadamente 50 mg/m²/día, aproximadamente 60 mg/m²/día, aproximadamente 70 mg/m²/día, aproximadamente 80 mg/m²/día, aproximadamente 90 mg/m²/día, aproximadamente 100 mg/m²/día, aproximadamente 500 mg/m²/día o aproximadamente 900 mg/m²/día).

55 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica el tratamiento de un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 500 mg/m²/día de ciclofosfamida y aproximadamente 60 mg/m²/día de fludarabina durante tres días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.

60 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 600 mg/m²/día de ciclofosfamida y aproximadamente 30 mg/m²/día de fludarabina durante tres días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.

65 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 500 mg/m²/día de ciclofosfamida durante dos días y aproximadamente 30 mg/m²/día de fludarabina durante cuatro días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.

- 5 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 600 mg/m²/día de ciclofosfamida durante tres días y aproximadamente 30 mg/m²/día de fludarabina durante tres días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 10 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 550 mg/m²/día de ciclofosfamida durante tres días y aproximadamente 30 mg/m²/día de fludarabina durante tres días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 15 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 500 mg/m²/día de ciclofosfamida durante tres días y aproximadamente 30 mg/m²/día de fludarabina durante tres días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 20 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 450 mg/m²/día de ciclofosfamida durante tres días y aproximadamente 30 mg/m²/día de fludarabina durante tres días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 25 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 400 mg/m²/día de ciclofosfamida durante tres días y aproximadamente 30 mg/m²/día de fludarabina durante tres días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 30 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 440 mg/m²/día de ciclofosfamida durante dos días y aproximadamente 100 mg/m²/día de etopósido durante dos días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 35 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 2-4 g/m²/día de ciclofosfamida durante tres días y aproximadamente 200 mg/m²/día de etopósido durante tres días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 40 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 300 mg/m²/día de ciclofosfamida durante tres días y aproximadamente 30 mg/m²/día de fludarabina durante tres días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 45 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 30-60 mg/kg (aproximadamente 1.100 mg/m² - 2.200 mg/m²) de ciclofosfamida durante tres a cinco días y aproximadamente 25 mg/m² de fludarabina durante tres a cinco días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 50 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 1 g/m² de ciclofosfamida antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 55 En algunas realizaciones, el régimen implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 1,2 g/m² de ciclofosfamida durante cuatro días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 60 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 2 g/m² de ciclofosfamida antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 65 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 25 mg/m² de fludarabina durante tres días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 90 mg/m² de bendamustina durante dos días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.

- 5 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 500 mg/m²/día de ciclofosfamida durante dos días y aproximadamente 30 mg/m²/día de fludarabina durante cuatro días antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 10 En algunas realizaciones, el régimen de dosis implica tratar a un paciente que comprende administrar al paciente aproximadamente 1.000 mg/m² de metotrexato el día 1, aproximadamente 1.000 mg/m² cada 12 horas los días 2 y 3 antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 15 Otro régimen de dosis preferido implica tratar a un paciente que comprende administrar al paciente aproximadamente 300 mg/m² de ciclofosfamida cada 12 horas los días uno, dos y tres, 2 mg de vincristina el día tres y 50 mg/m² de adriamicina el día tres antes de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 20 Otro régimen de dosis preferido implica tratar a un paciente que comprende administrar diariamente al paciente aproximadamente 200 mg/m²/día de ciclofosfamida durante tres días y aproximadamente 20 mg/m²/día de fludarabina durante tres días antes de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T modificadas al paciente.
- 25 En algunas realizaciones, la molécula de unión al antígeno, las células transducidas (o modificadas) (tales como CAR o TCR) y el agente quimioterapéutico se administran cada uno en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad o afección en el sujeto.
- 30 En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden células efectoras inmunitarias que expresan CAR y/o TCR divulgadas en el presente documento se pueden administrar junto con cualquier cantidad de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN^{MR}); alquil sulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina resume; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, pepomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifludina, enocitabina, floxuridina, 5-FU; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglucetimidina, mitotano, trilostano; reforzador de ácido fólico tal como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziouona; elformitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK®; razoxano; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, p. ej., paclitaxel (TAX-OL^{MR}, Bristol- Myers Squibb) y docetaxel (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer); clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; Xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS2000; difluorometilomitina (DMFO); derivados del ácido retinoico tales como TARGRETIN^{MR} (bexaroteno); PANRETIN^{MR}, ONTAK^{MR} (denileucina diftitox); esperamicinas; capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, se divulgan composiciones que comprenden células efectoras inmunitarias que expresan CAR y/o TCR divulgadas en este documento se puede administrar junto con un agente antihormonal que actúa para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como antiestrógenos, incluidos, p. ej., tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles que inhiben la aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (FARESTON^{MR}); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se administran combinaciones de agentes quimioterapéuticos cuando sea apropiado, que incluyen, pero no se limitan a CHOP, es decir, ciclofosfamida (CYTOXAN®), Doxorubicina (hidroxidoxorrubicina), Vincristina (ONCOVIN®) y Prednisona; EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina (ONCOVIN®) y clorhidrato de doxorubicina (clorhidrato de hidroxidaunorrubicina)); y carboplatino y gemcitabina.
- 65 En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se administra al mismo tiempo o dentro de una semana después

de la administración de la célula o el ácido nucleico modificados. En otras realizaciones, el agente quimioterapéutico se administra de 1 a 4 semanas o de 1 semana a 1 mes, de 1 semana a 2 meses, de 1 semana a 3 meses, de 1 semana a 6 meses, de 1 semana a 9 meses o de 1 semana a 12 meses después de la administración de la célula modificada o del ácido nucleico. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se administra al menos 1 mes antes de administrar la célula o el ácido nucleico. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dos o más agentes quimioterapéuticos.

Se puede usar una variedad de agentes terapéuticos adicionales junto con las composiciones descritas en este documento. Por ejemplo, agentes terapéuticos adicionales potencialmente útiles incluyen inhibidores de PD-1 tales como nivolumab (OPDIYO®), pembrolizumab (KEYTRUDA®), pidilizumab (CureTech) y atezolizumab (TECENTRIQ®).

Los agentes terapéuticos adicionales adecuados para su uso en combinación con la divulgación incluyen, pero no se limitan a, Ibrutinib (IMBRUVICA®), ofatumumab (ARZERRA®), rituximab (RITUXAN®), bevacizumab (AVASTIN®), trastuzumab (HERCEPTIN®), trastuzumab emtansina (KADCYLA®), imatinib (GLEEVEC®), cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), catumaxomab (REMOVAB®), ibritumomab (ZEVALIN®), tositumomab, brentuximab (ADCETRIS®), alemtuzumab (LEMTRADA®), gemtuzumab, erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), vandetanib (CAPRELSA®), afatinib (GIOTRIF®), lapatinib (TYKERB®), neratinib, axitinib (INLYTA®), masitinib (MASIVET®), pazopanib (VOTRIENT®), sunitinib (SUTENT®), sorafenib (NEXAVAR®), lestaurinib, cediranib, lenvatinib (LENVIMA®), nintedanib (OFEV®), regorafenib (STIVARGA®), semaxanib, tivozanib, entrectinib, cabozantinib (CABOMETYX®), dasatinib (SPRYCEL®), nilotinib (TASIGNA®), ponatinib (ICLUSIG®), radotinib (SUPECT®), bosutinib (BOSULIF®), ruxolitinib (JAKAVI®), pacritinib, cobimetinib (COTELLIC®), selumetinib, trametinib (MEKINIST®), binimetinib, alectinib (ALECENSA®), ceritinib (ZYKADSA®), crizotinib (XALKORI®), aflibercept (EYELEA®), adipotida, denileucina diftotox (ONTAK®), inhibidores de mTOR tales como everolimus (AFINITOR®) y temsirolimus (TORISEL®), inhibidores de hedgehog tales como sonidegib (ODOZMO®) y vismodegib (ERIVEDGE®), inhibidores de CDK tales como inhibidor de CDK (palbociclib; IBRANCE®).

En algunas realizaciones, la composición que comprende un sistema inmunitario que contiene CAR y/o TCR se administra con un agente antiinflamatorio. Los agentes o fármacos antiinflamatorios pueden incluir, entre otros, esteroides y glucocorticoides (incluyendo betametasona, budesonida, dexametasona, acetato de hidrocortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona), fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID) incluyendo aspirina, ibuprofeno, naproxeno, metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, medicamentos anti-TNF, ciclofosfamida y micofenolato. Los ejemplos de NSAID incluyen ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, inhibidores de Cox-2 y salilatos. Ejemplos de analgésicos incluyen acetaminofén, oxicodona, tramadol o clorhidrato de propoxifeno. Los ejemplos de glucocorticoides incluyen cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona o prednisona. Los ejemplos de modificadores de la respuesta biológica incluyen moléculas dirigidas contra marcadores de la superficie celular (p. ej., CD4, CD5, etc.), inhibidores de citocinas, tal como los antagonistas de TNF (p. ej., etanercept (ENBREL®), adalimumab (HUMIRA®) y infliximab (REMICADE®), inhibidores de quimiocinas e inhibidores de moléculas de adhesión. Los modificadores de la respuesta biológica incluyen anticuerpos monoclonales, así como formas recombinantes de moléculas. Ejemplos de DMARD incluyen azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, penicilamina, leflunomida, sulfasalazina, hidrocicloroquina, Gold (oral (auranofina) e intramuscular) y minociclina.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se administran junto con una citocina. "Citocina", como se usa en el presente documento, se refiere a proteínas liberadas por una población de células que actúan sobre otra célula como mediadores intercelulares. Ejemplos de citocinas son linfocinas, monoquinas y hormonas polipeptídicas tradicionales. Entre las citocinas se incluyen hormonas de crecimiento tales como hormona de crecimiento humana, hormona de crecimiento humana con N-metilión y hormona de crecimiento bovina; hormona paratiroidea; tiroxina; insulina; proinsulina; relaxina; prorrelaxina; hormonas de glicoproteína tales como la hormona estimulante de folículos (FSH), la hormona estimulante del tiroides (TSH) y la hormona luteinizante (LH); factor de crecimiento hepático (HGF); factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); prolactina; lactógeno placentario; sustancia inhibidora mulleriana; péptido asociado a gonadotropina de ratón; inhibina; activina; factor de crecimiento vascular endotelial; integrina; trombopoyetina (TPO); factores de crecimiento nervioso (NGF) tales como NGF-beta; factor de crecimiento plaquetario; factores de crecimiento transformantes (TGF) tales como TGF-alfa y TGF-beta; factor de crecimiento similar a la insulina I y II; eritropoyetina (EPO); factores osteoinductivos; interferones tales como interferón alfa, beta y gamma; factores estimulantes de colonias (CSF) tales como macrófagos-CSF (M-CSF); granulocitos-macrófagos-CSF (GM-CSF); y granulocitos-CSF (G-CSF); interleucinas (IL) tales como IL-1, IL-1 alfa, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-15, un factor de necrosis tumoral tales como TNF-alfa o TNF-beta; y otros factores polipeptídicos que incluyen LIF y ligando kit (KL). Como se usa en este documento, el término citocina incluye proteínas de fuentes naturales o de cultivo de células recombinantes y equivalentes biológicamente activos de las citocinas de secuencia nativa.

La presente divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitantes adicionales de la presente invención, que solo está limitada por los términos de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se midió la expresión de CD70 en varias líneas celulares. Se encontró que CD70 se expresaba, con fragmentos/kilobase de exón/millón de lecturas mapeadas (FPKM) superiores a 35, en el 99% de las líneas celulares de tumores de mieloma múltiple probadas.

Para caracterizar aún más la expresión de CD70, se tiñeron las células CEM (ATCC), EoL-1 (Sigma), HL-60 (ATCC), KG-la (ATCC), MV4; 11 (ATCC), NAMALWA (ATCC), Raji (ATCC), Toledo (ATCC) y U-937 (ATCC) con un anticuerpo anti-CD70 conjugado con PE (BD Pharmingen) en tampón de tinción (BD Pharmingen) durante 30 minutos a 4 °C. A continuación, las células se lavaron y se resuspendieron en tampón de tinción con yoduro de propidio (BD Pharmingen) antes de la adquisición de datos. A continuación, se adquirieron muestras mediante citometría de flujo y se analizaron los datos (Figura 2). Se observó expresión de CD70 en las líneas celulares EoL-1, MV4; 11, NAMALWA, Raji, Toledo y U-937 (Figura 2), pero no en las líneas celulares CEM, HL-60 y KG-la (Figura 2).

Ejemplo 2

Se usó un vector de transferencia lentiviral de tercera generación que contiene los constructos CAR CD70 mostrados esquemáticamente en las Figuras 1A-1H, que tiene las secuencias mostradas en las Figuras 8A-8L, y en el Listado de secuencias adjunto (SEQ ID NO: 29-52) junto con la mezcla de empaquetamiento lentiviral ViraPower (Life Technologies) para generar los sobrenadantes lentivirales. Brevemente, se generó una mezcla de transfección mezclando 15 µg de ADN y 22,5 µl de polietilimina (Polysciences, 1 mg/ml) en 600 µl de medio OptiMEM. La mezcla de transfección se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Simultáneamente, se tripsinizaron y contaron las células 293T (ATCC). A continuación, se sembraron en placa un total de 10×10^6 células 293T totales en un matraz T75 con la mezcla de transfección. Después del cultivo durante tres días, se recogieron los sobrenadantes y se filtraron a través de un filtro de 0,45 µm y se almacenaron a -80°C.

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de dos leucopaks de donantes sanos diferentes (Hemacare) usando centrifugación de densidad Ficoll®-Paque de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las PBMC se estimularon usando OKT3 (Muromonab-CD3, 50 ng/ml, Miltenyi Biotec) en medio R10 suplementado con IL-2 (300 UI/ml, Proleukin®, Prometheus® Therapeutics and Diagnostics). Cuarenta y ocho horas después de la estimulación, las células se transdujeron usando lentivirus que contenían las diferentes constructos CAR CD70 con una multiplicidad de infección (MOI) de 10. Las células se mantuvieron a $0,5 \times 10^6$ - $2,0 \times 10^6$ células/ml antes de su uso en ensayos de actividad.

En el día 14 después de la estimulación, las células T transducidas se tiñeron con CD70-Fc recombinante (Sino Biological) en tampón de tinción (BD Pharmingen) durante 30 minutos a 4 °C. A continuación, las células se lavaron y se tiñeron con Fc PE de cabra anti-IgG humana (Jackson ImmunoResearch) en tampón de tinción durante 30 minutos a 4 °C. A continuación, las células se lavaron y se resuspendieron en tampón de tinción con yoduro de propidio (BD Pharmingen) antes de la adquisición de datos. Todos los experimentos se realizaron en dos donantes diferentes. Se observó expresión de CAR CD70 para cada uno de los constructos en células transducidas tanto del donante 1 (Figura 3A) como del donante 2 (Figura 3B).

Se cultivaron células efectoras, p. ej., células T con CAR anti-CD70, con células diana en una proporción de célula efectora a célula diana (E:T) de 1:1 en medio R10 14 días después de la estimulación de células T. Las líneas celulares probadas incluyeron KG-la, NAMALWA y Raji. Dieciséis horas después del cocultivo, los sobrenadantes fueron analizados por Luminex (EMD Millipore), de acuerdo con las instrucciones del fabricante, para la producción de las citocinas IFNγ (Figuras 4A-4B), TNFα (Figuras 4C-4D) e IL-2 (Figuras 4E-4F). Se observaron IFNγ (Figuras 4A-4B), TNFα (Figuras 4C-4D) e IL-2 (Figuras 4E-4F) en el sobrenadante de los cocultivos de células diana NAMALWA y Raji para cada célula T con CAR anti-CD70 probada en ambos donantes (Figuras 4A-4F). Sin embargo, se observaron IFNγ (Figuras 4A-4B), TNFα (Figuras 4C-4D) e IL-2 (Figuras 4E-4F) a niveles mucho más bajos en el sobrenadante de la célula diana KG-1a cocultivada con varias células T con CAR CD70 (Figuras 4A-4F).

La viabilidad de las células diana se evaluó mediante análisis de citometría de flujo de la captación de yoduro de propidio (PI) de células CD3 negativas. Las células T con CAR anti-CD70 se cocultivaron con células diana KG-la (Figuras 5A-5B), Raji (Figura 5C) o NAMALWA (Figura 5D) durante 16 horas, 40 horas, 64 horas, 88 horas o 112 horas. Se observó poca actividad citolítica en los cocultivos de KG-la en cualquier período de tiempo para las células T con CAR anti-CD70 (Figuras 5A-5B).

Ejemplo 3

Las células T CD4+ y CD8+ del donante se descongelaron y lavaron dos veces en medio OpTmizer (Life Technologies) suplementado con Penicilina-Estreptomocina-L-Glutamina (PSQ) 1X (Gibco). Las células se contaron usando un analizador de células Vi-Cell y la densidad celular se ajustó a 1×10^6 células/ml en medio OpTmizer que contenía PSQ 1X y 300 UI/ml de IL-2 (Proleukin®, Prometheus® Therapeutics and Diagnostics). Después de contar y resuspender las células T en medio, se añadió anticuerpo anti-CD28 soluble hasta una concentración final de 1 µg/ml. A continuación, las células se transfirieron a matraces T25 recubiertos con anticuerpo anti-CD3 (Muromonab-CD3, 50

ng/ml, Miltenyi Biotec) diluido en HBSS hasta una concentración final de 1,23 µg/ml.

5 Después de 24 horas (día 1 después de la estimulación), se añadió el vector lentiviral CD70 que comprende un constructo CAR (p. ej., las SEQ ID NOs: 29 y 30) a cada cultivo de células T para una MOI de 10. Para células T no transducidas, las células se estimularon y expandieron en presencia de 300 UI/mL de IL-2 utilizando el mismo protocolo, pero sin agregar vector viral a las células el día 1. Veinticuatro horas después de la transducción, las células T se lavaron con medio de cultivo que contenía los componentes especificados previamente, contados y resembrados a razón de $0,5 \times 10^6$ células/ml de medio de cultivo.

10 En el día 14 después de la estimulación, las células T transducidas se tiñeron con CD70-Fc recombinante (Sino Biological) en tampón de tinción (BD Pharmingen) durante 30 minutos a 4 °C. A continuación, las células se lavaron y se tiñeron con Fc PE de cabra anti-IgG humana (Jackson ImmunoResearch) en tampón de tinción durante 30 minutos a 4 °C. A continuación, las células se lavaron y se resuspendieron en tampón de tinción con yoduro de propidio (BD Pharmingen) antes de la adquisición de datos. Todos los experimentos se realizaron en dos donantes diferentes. Se observó la expresión de CD70 CAR para cada uno de los constructos en las células transducidas del donante 3 y del donante 4 (Figura 9).

20 Se cultivaron células efectoras, p. ej., células T con CAR anti-CD70, con células diana en una proporción de célula efectora a célula diana de 1:1 o 4:1 (E:T) en medio R10 14 días después de la estimulación de células T. Las líneas celulares probadas incluyeron KG-la y Raji. Dieciséis horas después del cocultivo, los sobrenadantes fueron analizados por Luminex (EMD Millipore), de acuerdo con las instrucciones del fabricante, para la producción de las citocinas IFN γ (Figuras 11A-11D), TNF α (Figuras 13A-13D) e IL-2 (Figuras 12A -12D). Se observaron IFN γ (Figuras 11A-11D), TNF α (Figuras 13A-13D) e IL-2 (Figuras 12A-12D) en el sobrenadante de los cocultivos de células diana Raji para cada célula T con CAR anti-CD70 probada en ambos donantes (Figuras 11A-12D, 12A-12D y 13A-13D). Sin embargo, se observaron IFN γ (Figuras 11A-11D), TNF α (Figuras 13A-13D) e IL-2 (Figuras 12A-12D) en niveles mucho más bajos en el sobrenadante de la célula diana KG-la cocultivada con varias células T CAR CD70 (Figuras 11A-12D, 12A-12D y 13A-13D).

30 La viabilidad de las células diana se evaluó mediante análisis de citometría de flujo de la captación de yoduro de propidio (PI) de células CD3 negativas. Las células T con CAR anti-CD70 se cocultivaron con células diana KG-la o Raji. Se observó poca actividad citolítica en los cocultivos de KG-la para las células T con CAR anti-CD70 (Figuras 10A-10D).

35 Listado de secuencias

<110> KITE PHARMA, INC.

<120> MOLÉCULAS QUE SE UNEN A CD70 Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

40 <130> K-1034.02

<150> US 62/458.879

<151> 2017-02-14

45 <160> 97

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

50 <211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

55

ES 2 900 233 T3

Met Pro Glu Glu Gly Ser Gly Cys Ser Val Arg Arg Arg Pro Tyr Gly
 1 5 10 15

Cys Val Leu Arg Ala Ala Leu Val Pro Leu Val Ala Gly Leu Val Ile
 20 25 30

Cys Leu Val Val Cys Ile Gln Arg Phe Ala Gln Ala Gln Gln Gln Leu
 35 40 45

Pro Leu Glu Ser Leu Gly Trp Asp Val Ala Glu Leu Gln Leu Asn His
 50 55 60

Thr Gly Pro Gln Gln Asp Pro Arg Leu Tyr Trp Gln Gly Gly Pro Ala
 65 70 75 80

Leu Gly Arg Ser Phe Leu His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu
 85 90 95

Arg Ile His Arg Asp Gly Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu
 100 105 110

Ala Ile Cys Ser Ser Thr Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu
 115 120 125

Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu Leu Arg
 130 135 140

Leu Ser Phe His Gln Gly Cys Thr Ile Ala Ser Gln Arg Leu Thr Pro
 145 150 155 160

Leu Ala Arg Gly Asp Thr Leu Cys Thr Asn Leu Thr Gly Thr Leu Leu
 165 170 175

Pro Ser Arg Asn Thr Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Val Arg
 180 185 190

Pro

5 <210> 2
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(366)

ES 2 900 233 T3

Gln Glu 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 Thr Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Gly 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 Leu Leu Arg Gly Val Lys Gly Tyr Ala Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4
<211> 327
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
10 <221> CDS
<222> (1)..(327)
<223> 8G1 VL

<400> 4

gaa atc gtt ctc act cag tct ccg ggc aca ctg tcc ctc agc ccc gga 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

gag cga gcc act ttg agc tgc cgg gcc agc cag tca ctt aga cgc att 96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile
20 25 30

tat ttg gcc tgg tat cag cag aaa cca ggc cag gcg ccc agg ctg ctg 144
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

ata tac gat gtg ttc gat agg gcc acg ggt atc ccc gat agg ttc tct 192
Ile Tyr Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

ggc ggg ggg tcc ggg act gac ttc acc ctc act ata tca cga ctc gag 240
Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

ES 2 900 233 T3

ccc gaa gac ttc gca gtt tat tat tgc cag cag tac tcc gac tcc cca 288
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Ser Pro
 85 90 95

ttc acc ttc ggc cct ggt acc aaa gtg gat att aaa cgg 327
 Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
 100 105

<210> 5

5 <211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

10

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

Gly Gly 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 Ser Asp Ser Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
 100 105

<210> 6

15 <211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

20 <221> CDS

<222> (1)..(360)

<223> 1C8 VH

<400> 6

cag gtg cag ctc caa gaa tct gga ccg ggt ctc gtc aag cca tca cag 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

25

aca ctg tcc ctg acc tgc acc gtc tcc ggc gac tct atc att tca ggc 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ile Ser Gly

ES 2 900 233 T3

```

                20                25                30
ggc tac tat tgg tcc tgg att aga caa cat ccg gga aag ggt ctt gaa      144
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                35                40                45

tgg atc ggc tat att ttc tac agc ggg agt acg gat tac aat cct agt      192
Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser
                50                55                60

ctc aag agc cgc gtt acc att tca gtg gat act tca aaa aac cag ttt      240
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                70                75                80

agc ctg aag ctg tct tct gta aca gct gct gac aca gcc gtg tac tat      288
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                90                95

tgc gcc agg agc ggc tac agc tat gcc ctg ttt gac cac tgg ggg caa      336
Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe Asp His Trp Gly Gln
                100                105                110

ggc act ctt gtg acg gtg tca agt      360
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                115                120

```

<210> 7
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 7

```

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 Asp Ser Ile Ile 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 Phe Tyr Ser Gly Ser Thr Asp 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 Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe Asp His Trp Gly Gln
100                105                110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

```

ES 2 900 233 T3

115

120

5 <210> 8
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(324)
 <223> 1C8 VL

15 <400> 8

```

gac att caa atg acg cag tcc cca agt tct ctg tcc gct agc gtc ggc      48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1                               5                               10                               15

gac cga gtg acc atc agc tgc cga gca tcc cag ttt atc ggt aga tat      96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr
                20                               25                               30

ttc aat tgg tac cag caa caa ccg ggc aaa gcg ccc aag gtc ctg atc      144
Phe Asn Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
                35                               40                               45

tac gct gag agc agt ctg caa tcc ggc gta cct agc agg ttc tcc gga      192
Tyr Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
                50                               55                               60

agt ggc agc gga acc gag ttc acc ctg aca att agc tcc ttg cag ccc      240
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                               70                               75                               80

gag gat ttc gct cgc tat tac tgt caa cag agt tat tca acc cct ttt      288
Glu Asp Phe Ala Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe
                85                               90                               95

aca ttc gga cag gga act aaa gtt gaa att aag agg      324
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
                100                               105
  
```

20 <210> 9
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 9

```

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 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr
                20                               25                               30

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

25

ES 2 900 233 T3

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 Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe
 85 90 95

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

<210> 10
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(354)
 <223> 6E9 VH

<400> 10

cag gta cac ctg gtg cag agc ggg gcg gag gtc aag aaa ccg ggc gca 48
 Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

tcc gta cgc gtg agc tgc aag gcc tcc gga tac act ttt act tct tac 96
 Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

tat ctg cat tgg gtc agg cag gca ccg ggt cag gga ctg gag tgg atg 144
 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

ggc att gtg gac cca agc gga ggg agt acg tca tat gat cag aag ttt 192
 Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Asp Gln Lys Phe
 50 55 60

caa ggt agg ttt acc atg aca cgg gac acg tca acg agt acc gtc tac 240
 Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

atg gag ctc agt agt ctg cgg agc gaa gac acc gca gtc tac tac tgc 288
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gca cgc gat tat gga gac tat gtc ttt gac tat tgg ggg cag ggg acg 336
 Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

ctc gtg acc gtt tca agc 354
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

15
 <210> 11
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 11

ES 2 900 233 T3

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

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

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

Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Asp Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 12
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(333)
 <223> 6E9 VL

15 <400> 12

caa agc gta ctg aca cag ccc ccg agt gca tcc ggg acc ccc ggc caa 48
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

agg gtt aca atc agc tgc tct ggc agc tcc agt aac ata ggt acc aac 96
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn
 20 25 30

acg gtg aac tgg tac cag cag ttg cct ggc aca gcg cct cag ctg ctc 144
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu
 35 40 45

atc tat atc aac aat cag cgg cca agt ggc gtg ccc gat aga ttc tca 192
 Ile Tyr Ile Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

ES 2 900 233 T3

```

50                               55                               60
ggc tca aag agc gga acc agc gct agc ttg gca atc agt ggc ctt caa      240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                               70                               75                               80

tcc gaa gac gaa gcc gat tac tat tgt gcg acc tgg gac gat agc ctg      288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85                               90                               95

aac ggc ccc gtc gtg ggc ggc ggg acg aaa ctg aca gtg ttg ggc      333
Asn Gly Pro Val Val Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100                               105                               110

```

<210> 13
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 13

```

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn
20                               25                               30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu
35                               40                               45

Ile Tyr Ile Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50                               55                               60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                               70                               75                               80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85                               90                               95

Asn Gly Pro Val Val Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100                               105                               110

```

10

<210> 14
 <211> 171
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(171)
 <223> CD28T EC/TM

20

<400> 14

```

ctt gat aat gaa aag tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag      48

```

25

ES 2 900 233 T3

```

Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
1          5          10          15
cac ctc tgt ccg tca ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg      96
His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp
          20          25          30
gtg ttg gtc gta gtg ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc      144
Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
          35          40          45
acc gtg gct ttt ata atc ttc tgg gtt      171
Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
          50          55

```

5 <210> 15
 <211> 57
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 15

```

Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
1          5          10          15
His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp
          20          25          30
Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
          35          40          45
Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
10          50          55

```

15 <210> 16
 <211> 249
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(249)
 20 <223> CD8 EC/TM
 <400> 16

```

ttc gtg cct gtt ttt ctg ccc gcg aaa ccc aca act acc ccc gcc cct      48
Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
1          5          10          15
cgg ccc cca act cct gca cca act atc gct tcc caa ccc ctg tct ctg      96
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
          20          25          30
aga cct gag gca tgc cgc ccc gcg gca ggc ggc gcc gtg cac act aga      144
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
          35          40          45

```

25

ES 2 900 233 T3

ggc ctg gac ttc gcc tgc gat att tat atc tgg gcc ccc ctt gcc ggg 192
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 50 55 60

aca tgc ggg gta ctg ctg ctg tct ctg gtg att acc ctc tac tgc aac 240
 Thr Cys Gly Val Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn
 65 70 75 80

cac aga aac 249
 His Arg Asn

<210> 17

<211> 83

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 1 5 10 15

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 20 25 30

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 35 40 45

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 50 55 60

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn
 65 70 75 80

10 His Arg Asn

<210> 18

<211> 81

<212> ADN

15 <213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(81)

20 <223> CD28T TM

<400> 18

ttc tgg gtg ttg gtc gta gtg ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg 48
 Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
 1 5 10 15

ctc gtc acc gtg gct ttt ata atc ttc tgg gtt 81
 Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
 20 25

25 <210> 19

<211> 27

<212> PRT

ES 2 900 233 T3

<213> Homo sapiens

<400> 19

Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
 1 5 10 15

Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
 5 20 25

<210> 20

<211> 63

<212> ADN

10 <213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(63)

15 <223> CD8 TM

<400> 20

att tat atc tgg gcc ccc ctt gcc ggg aca tgc ggg gta ctg ctg ctg 48
 Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
 1 5 10 15

tct ctg gtg att acc 63
 Ser Leu Val Ile Thr
 20

20

<210> 21

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25

<400> 21

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr
 20

30

<210> 22

<211> 123

<212> ADN

<213> Homo sapiens

35

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(123)

<223> CD28 costim

40

<400> 22

ES 2 900 233 T3

aga tcc aaa aga agc cgc ctg ctc cat agc gat tac atg aat atg act 48
 Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
 1 5 10 15

cca cgc cgc cct ggc ccc aca agg aaa cac tac cag cct tac gca cca 96
 Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
 20 25 30

cct aga gat ttc gct gcc tat cgg agc 123
 Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 35 40

<210> 23
 <211> 41
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 23

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
 1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
 20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 35 40

<210> 24
 <211> 141
 <212> ADN
 15 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(141)
 20 <223> 4-1BB costim

<400> 24

cgc ttt tcc gtc gtt aag cgg ggg aga aaa aag ctg ctg tac att ttc 48
 Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
 1 5 10 15

aaa cag ccg ttt atg agg ccg gtc caa acg act cag gaa gaa gac ggc 96
 Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
 20 25 30

tgc tcc tgc cgc ttt cct gag gag gag gag ggc ggg tgc gaa ctg 141
 Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 35 40 45

<210> 25
 <211> 47
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 25

ES 2 900 233 T3

Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
 1 5 10 15

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
 20 25 30

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 35 40 45

<210> 26
 <211> 336
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(336)
 <223> CD3 zeta

<400> 26

agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc 48
 Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
 1 5 10 15

cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat 96
 Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 20 25 30

gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa 144
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 35 40 45

cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag 192
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 50 55 60

gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg 240
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80

aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct 288
 Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 85 90 95

acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg 336
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 100 105 110

<210> 27
 <211> 112
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens

<400> 27

ES 2 900 233 T3

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
 1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 100 105 110

<210> 28
 <211> 21
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 28

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro
 20

10
 <210> 29
 <211> 1440
 <212> ADN
 15 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1440)
 20 <223> 8G1.1_C28T_28z

<400> 29

atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg 48
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

cac gcc gca cgc ccg caa gag cag ctg gtt gag tct ggg ggc ggc gtc 96
 His Ala Ala Arg Pro Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
 20 25 30

ES 2 900 233 T3

gtc	caa	ccc	ggc	cgg	agt	ctg	agg	ttg	tcc	tgc	gct	gca	agc	gga	ttt	144
Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	
		35					40					45				
aca	ttt	tca	tct	tac	ggc	atg	cac	tgg	gtt	agg	cag	gct	cct	gga	aaa	192
Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	
	50					55					60					
ggg	ctg	gag	tgg	gtc	gcg	gtg	act	tgg	tac	gac	ggc	tcc	aat	aag	tat	240
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Val	Thr	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	
	65				70					75					80	
tat	ggg	gat	tcc	gtg	aaa	ggt	cga	ttc	aca	att	agc	agg	gat	aac	tcc	288
Tyr	Gly	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	
				85					90					95		
aaa	aac	aca	ctg	tat	ctc	caa	atg	aac	tcc	ttg	agg	gcc	gag	gac	acg	336
Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	
			100					105					110			
gcc	gtc	tat	tat	tgt	gca	aga	gac	ctc	ctc	cgg	ggc	gta	aag	gga	tat	384
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Leu	Leu	Arg	Gly	Val	Lys	Gly	Tyr	
		115					120					125				
gct	atg	gac	gtg	tgg	ggt	cag	ggg	acc	aca	gtt	act	gtc	agt	tca	ggt	432
Ala	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	
	130					135					140					
ggc	ggt	ggc	agt	ggc	ggc	ggg	gga	agt	gga	ggc	ggg	ggc	tct	gaa	atc	480
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	
	145				150					155				160		
gtt	ctc	act	cag	tct	ccg	ggc	aca	ctg	tcc	ctc	agc	ccc	gga	gag	cga	528
Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	
				165					170					175		
gcc	act	ttg	agc	tgc	cgg	gcc	agc	cag	tca	ctt	aga	cgc	att	tat	ttg	576
Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Leu	Arg	Arg	Ile	Tyr	Leu	
			180					185					190			
gcc	tgg	tat	cag	cag	aaa	cca	ggc	cag	gcg	ccc	agg	ctg	ctg	ata	tac	624
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	
		195					200					205				
gat	gtg	ttc	gat	agg	gcc	acg	ggt	atc	ccc	gat	agg	ttc	tct	ggc	ggg	672
Asp	Val	Phe	Asp	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Gly	
	210					215					220					
ggg	tcc	ggg	act	gac	ttc	acc	ctc	act	ata	tca	cga	ctc	gag	ccc	gaa	720
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro	Glu	
	225				230					235					240	
gac	ttc	gca	gtt	tat	tat	tgc	cag	cag	tac	tcc	gac	tcc	cca	ttc	acc	768
Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Asp	Ser	Pro	Phe	Thr	
				245					250					255		
ttc	ggc	cct	ggt	acc	aaa	gtg	gat	att	aaa	cgg	gcc	gct	gcc	ctt	gat	816
Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu	Asp	
			260					265					270			
aat	gaa	aag	tca	aac	gga	aca	atc	att	cac	gtg	aag	ggc	aag	cac	ctc	864
Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	
		275					280					285				

ES 2 900 233 T3

tgt ccg tca ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg gtg ttg	912
Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu	
290 295 300	
gtc gta gtg ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc acc gtg	960
Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val	
305 310 315 320	
gct ttt ata atc ttc tgg gtt aga tcc aaa aga agc cgc ctg ctc cat	1008
Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His	
325 330 335	
agc gat tac atg aat atg act cca cgc cgc cct ggc ccc aca agg aaa	1056
Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys	
340 345 350	
cac tac cag cct tac gca cca cct aga gat ttc gct gcc tat cgg agc	1104
His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser	
355 360 365	
agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc	1152
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly	
370 375 380	
cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat	1200
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr	
385 390 395 400	
gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa	1248
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys	
405 410 415	
cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag	1296
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys	
420 425 430	
gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg	1344
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg	
435 440 445	
aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct	1392
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala	
450 455 460	
acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg	1440
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
465 470 475 480	

<210> 30
 <211> 480
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 30

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
 20 25 30

10

ES 2 900 233 T3

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Thr Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
 65 70 75 80

Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
 85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Leu Arg Gly Val Lys Gly Tyr
 115 120 125

Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
 165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile Tyr Leu
 180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 195 200 205

Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly
 210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 225 230 235 240

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Phe Thr
 245 250 255

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp
 260 265 270

Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu

ES 2 900 233 T3

	275		280		285														
	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu			
		290					295					300							
	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val			
	305					310					315					320			
	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His			
				325						330					335				
	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys			
				340					345					350					
	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser			
			355					360					365						
	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly			
		370					375					380							
	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr			
	385					390					395					400			
	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys			
					405					410					415				
	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys			
				420					425					430					
	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg			
			435					440					445						
	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala			
		450					455					460							
	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg			
	465					470					475					480			

<210> 31
 <211> 1458
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(1458)
 <223> 8G1.1_C28T_4Bz

ES 2 900 233 T3

<400> 31

atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg	48
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
1 5 10 15	
cac gcc gca cgc ccg caa gag cag ctg gtt gag tct ggg ggc ggc gtc	96
His Ala Ala Arg Pro Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val	
20 25 30	
gtc caa ccc ggc cgg agt ctg agg ttg tcc tgc gct gca agc gga ttt	144
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe	
35 40 45	
aca ttt tca tct tac ggc atg cac tgg gtt agg cag gct cct gga aaa	192
Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys	
50 55 60	
ggg ctg gag tgg gtc gcg gtg act tgg tac gac ggc tcc aat aag tat	240
Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Thr Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr	
65 70 75 80	
tat ggg gat tcc gtg aaa ggt cga ttc aca att agc agg gat aac tcc	288
Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser	
85 90 95	
aaa aac aca ctg tat ctc caa atg aac tcc ttg agg gcc gag gac acg	336
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr	
100 105 110	
gcc gtc tat tat tgt gca aga gac ctc ctc ccg ggc gta aag gga tat	384
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Leu Arg Gly Val Lys Gly Tyr	
115 120 125	
gct atg gac gtg tgg ggt cag ggg acc aca gtt act gtc agt tca ggt	432
Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly	
130 135 140	
ggc ggt ggc agt ggc gcc ggg gga agt gga gcc ggg ggc tct gaa atc	480
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile	
145 150 155 160	
gtt ctc act cag tct ccg gcc aca ctg tcc ctc agc ccc gga gag cga	528
Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg	
165 170 175	
gcc act ttg agc tgc ccg gcc agc cag tca ctt aga cgc att tat ttg	576
Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile Tyr Leu	
180 185 190	
gcc tgg tat cag cag aaa cca gcc cag gcg ccc agg ctg ctg ata tac	624
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr	
195 200 205	
gat gtg ttc gat agg gcc acg ggt atc ccc gat agg ttc tct ggc ggg	672
Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly	
210 215 220	
ggg tcc ggg act gac ttc acc ctc act ata tca cga ctc gag ccc gaa	720
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu	
225 230 235 240	
gac ttc gca gtt tat tat tgc cag cag tac tcc gac tcc cca ttc acc	768
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Phe Thr	
245 250 255	

ES 2 900 233 T3

ttc ggc cct ggt acc aaa gtg gat att aaa cgg gcc gct gcc ctt gat	816
Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp	
260 265 270	
aat gaa aag tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag cac ctc	864
Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu	
275 280 285	
tgt ccg tca ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg gtg ttg	912
Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu	
290 295 300	
gtc gta gtg ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc acc gtg	960
Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val	
305 310 315 320	
gct ttt ata atc ttc tgg gtt cgc ttt tcc gtc gtt aag cgg ggg aga	1008
Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg	
325 330 335	
aaa aag ctg ctg tac att ttc aaa cag ccg ttt atg agg ccg gtc caa	1056
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln	
340 345 350	
acg act cag gaa gaa gac ggc tgc tcc tgc cgc ttt cct gag gag gag	1104
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu	
355 360 365	
gag ggc ggg tgc gaa ctg agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat gca	1152
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala	
370 375 380	
cca gcg tat cag cag ggc cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac ctg	1200
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu	
385 390 395 400	
gga cgc agg gaa gag tat gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg gac	1248
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp	
405 410 415	
cct gag atg ggt ggc aaa cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc	1296
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu	
420 425 430	
tat aat gag ctg cag aag gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa ata	1344
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile	
435 440 445	
ggc atg aaa gga gag cgg aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac	1392
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr	
450 455 460	
cag gga ctc agc act gct acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg	1440
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met	
465 470 475 480	
caa gcc ctg cca cct agg	1458
Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
485	

<210> 32
 5 <211> 486
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 31

10

ES 2 900 233 T3

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Thr Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
65 70 75 80

Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Leu Arg Gly Val Lys Gly Tyr
115 120 125

Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile Tyr Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu

ES 2 900 233 T3

225					230					235					240
Asp	Phe	Ala	Val	Tyr 245	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr 250	Ser	Asp	Ser	Pro	Phe 255	Thr
Phe	Gly	Pro	Gly 260	Thr	Lys	Val	Asp	Ile 265	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu 270	Asp
Asn	Glu	Lys 275	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile 280	Ile	His	Val	Lys	Gly 285	Lys	His	Leu
Cys	Pro 290	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro 295	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro 300	Phe	Trp	Val	Leu
Val 305	Val	Val	Gly	Gly	Val 310	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser 315	Leu	Leu	Val	Thr	Val 320
Ala	Phe	Ile	Ile	Phe 325	Trp	Val	Arg	Phe	Ser 330	Val	Val	Lys	Arg	Gly 335	Arg
Lys	Lys	Leu	Leu 340	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln 345	Pro	Phe	Met	Arg	Pro 350	Val	Gln
Thr	Thr	Gln 355	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys 360	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro 365	Glu	Glu	Glu
Glu	Gly 370	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg 375	Val	Lys	Phe	Ser	Arg 380	Ser	Ala	Asp	Ala
Pro 385	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly 390	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr 395	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu 400
Gly	Arg	Arg	Glu	Glu 405	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp 410	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg 415	Asp
Pro	Glu	Met	Gly 420	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg 425	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
Tyr	Asn	Glu 435	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met 440	Ala	Glu	Ala	Tyr 445	Ser	Glu	Ile
Gly	Met 450	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg 455	Arg	Gly	Lys	Gly	His 460	Asp	Gly	Leu	Tyr
Gln 465	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala 470	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr 475	Asp	Ala	Leu	His	Met 480

ES 2 900 233 T3

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 33
 <211> 1518
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(1518)
 <223> 8G1.1_C8K_28z

 <400> 33

```

atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg      48
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1                               5                               10                               15

cac gcc gca cgc ccg caa gag cag ctg gtt gag tct ggg ggc ggc gtc      96
His Ala Ala Arg Pro Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
                20                               25                               30

gtc caa ccc ggc cgg agt ctg agg ttg tcc tgc gct gca agc gga ttt      144
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
                35                               40                               45

aca ttt tca tct tac ggc atg cac tgg gtt agg cag gct cct gga aaa      192
Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
                50                               55                               60

ggg ctg gag tgg gtc gcg gtg act tgg tac gac ggc tcc aat aag tat      240
Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Thr Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
65                               70                               75                               80

tat ggg gat tcc gtg aaa ggt cga ttc aca att agc agg gat aac tcc      288
Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                               90                               95

aaa aac aca ctg tat ctc caa atg aac tcc ttg agg gcc gag gac acg      336
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
                100                              105                              110

gcc gtc tat tat tgt gca aga gac ctc ctc cgg ggc gta aag gga tat      384
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Leu Arg Gly Val Lys Gly Tyr
                115                               120                               125

gct atg gac gtg tgg ggt cag ggg acc aca gtt act gtc agt tca ggt      432
Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
                130                               135                               140

ggc ggt ggc agt ggc ggc ggg gga agt gga ggc ggg ggc tct gaa atc      480
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145                               150                               155                               160

gtt ctc act cag tct ccg ggc aca ctg tcc ctc agc ccc gga gag cga      528
Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
                165                               170                               175

gcc act ttg agc tgc cgg gcc agc cag tca ctt aga cgc att tat ttg      576
Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Arg Ile Tyr Leu
                180                               185                               190
    
```

ES 2 900 233 T3

gcc tgg tat cag cag aaa cca ggc cag gcg ccc agg ctg ctg ata tac 624
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 195 200 205

gat gtg ttc gat agg gcc acg ggt atc ccc gat agg ttc tct ggc ggg 672
 Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly
 210 215 220

ggg tcc ggg act gac ttc acc ctc act ata tca cga ctc gag ccc gaa 720
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 225 230 235 240

gac ttc gca gtt tat tat tgc cag cag tac tcc gac tcc cca ttc acc 768
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Phe Thr
 245 250 255

ttc ggc cct ggt acc aaa gtg gat att aaa cgg gcc gct gcc ttc gtg 816
 Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Phe Val
 260 265 270

cct gtt ttt ctg ccc gcg aaa ccc aca act acc ccc gcc cct cgg ccc 864
 Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
 275 280 285

cca act cct gca cca act atc gct tcc caa ccc ctg tct ctg aga cct 912
 Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
 290 295 300

gag gca tgc cgc ccc gcg gca ggc ggc gcc gtg cac act aga ggc ctg 960
 Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
 305 310 315 320

gac ttc gcc tgc gat att tat atc tgg gcc ccc ctt gcc ggg aca tgc 1008
 Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
 325 330 335

ggg gta ctg ctg ctg tct ctg gtg att acc ctc tac tgc aac cac aga 1056
 Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg
 340 345 350

aac aga tcc aaa aga agc cgc ctg ctc cat agc gat tac atg aat atg 1104
 Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
 355 360 365

act cca cgc cgc cct ggc ccc aca agg aaa cac tac cag cct tac gca 1152
 Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
 370 375 380

cca cct aga gat ttc gct gcc tat cgg agc agg gtg aag ttt tcc aga 1200
 Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
 385 390 395 400

tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc cag aac caa ctg tat aac 1248
 Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
 405 410 415

gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat gac gtt ttg gac aag cgc 1296
 Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
 420 425 430

aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa cca aga cga aaa aac ccc 1344
 Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

ES 2 900 233 T3

435	440	445	
cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag gat aag atg gct gaa gcc			1392
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala			
450	455	460	
tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg aga agg gga aaa ggg cac			1440
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His			
465	470	475	480
gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct acg aag gat act tat gac			1488
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp			
485	490	495	
gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg			1518
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
500	505		

<210> 34
 <211> 506
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 34

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

ES 2 900 233 T3

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
 405 410 415

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
 420 425 430

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
 435 440 445

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
 450 455 460

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
 465 470 475 480

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
 485 490 495

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 500 505

- 5 <210> 35
- <211> 1056
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens
- 10 <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(1056)
- <223> 8G1.1_C8K_4Bz

15 <400> 35

ggt	ctc	act	cag	tct	ccg	ggc	aca	ctg	tcc	ctc	agc	ccc	gga	gag	cga	48
Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	
1				5					10					15		
gcc	act	ttg	agc	tgc	cgg	gcc	agc	cag	tca	ctt	aga	cgc	att	tat	ttg	96
Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Leu	Arg	Arg	Ile	Tyr	Leu	
			20					25					30			
gcc	tgg	tat	cag	cag	aaa	cca	ggc	cag	gcg	ccc	agg	ctg	ctg	ata	tac	144
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	
		35					40					45				
gat	gtg	ttc	gat	agg	gcc	acg	ggt	atc	ccc	gat	agg	ttc	tct	ggc	ggg	192
Asp	Val	Phe	Asp	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Gly	
	50					55				60						
ggg	tcc	ggg	act	gac	ttc	acc	ctc	act	ata	tca	cga	ctc	gag	ccc	gaa	240
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro	Glu	
65				70					75					80		
gac	ttc	gca	ggt	tat	tat	tgc	cag	cag	tac	tcc	gac	tcc	cca	ttc	acc	288
Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Asp	Ser	Pro	Phe	Thr	
				85					90					95		

ES 2 900 233 T3

ttc ggc cct ggt acc aaa gtg gat att aaa cgg gcc gct gcc ttc gtg Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Phe Val 100 105 110	336
cct gtt ttt ctg ccc gcg aaa ccc aca act acc ccc gcc cct cgg ccc Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro 115 120 125	384
cca act cct gca cca act atc gct tcc caa ccc ctg tct ctg aga cct Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro 130 135 140	432
gag gca tgc cgc ccc gcg gca ggc ggc gcc gtg cac act aga ggc ctg Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu 145 150 155 160	480
gac ttc gcc tgc gat att tat atc tgg gcc ccc ctt gcc ggg aca tgc Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys 165 170 175	528
ggg gta ctg ctg ctg tct ctg gtg att acc ctc tac tgc aac cac aga Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg 180 185 190	576
aac cgc ttt tcc gtc gtt aag cgg ggg aga aaa aag ctg ctg tac att Asn Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile 195 200 205	624
ttc aaa cag ccg ttt atg agg ccg gtc caa acg act cag gaa gaa gac Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp 210 215 220	672
ggc tgc tcc tgc cgc ttt cct gag gag gag gag gcc ggg tgc gaa ctg Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu 225 230 235 240	720
agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly 245 250 255	768
cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr 260 265 270	816
gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys 275 280 285	864
cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys 290 295 300	912
gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg 305 310 315 320	960
aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala 325 330 335	1008
acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg 340 345 350	1056

ES 2 900 233 T3

<211> 352
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 36

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

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile Tyr Leu
 20 25 30

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

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

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

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

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Phe Val
 100 105 110

Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
 115 120 125

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
 130 135 140

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
 145 150 155 160

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
 165 170 175

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg
 180 185 190

Asn Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
 195 200 205

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp

ES 2 900 233 T3

210		215		220											
Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu
225					230					235					240
Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly
				245					250					255	
Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr
			260					265					270		
Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys
		275					280					285			
Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys
	290					295					300				
Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg
305					310					315					320
Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala
				325					330					335	
Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg
			340					345					350		

<210> 37
 <211> 1431
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(1431)
 <223> 1C8.1.001_C28T_28z

<400> 37

atg	gca	ctc	ccc	gta	act	gct	ctg	ctg	ctg	ccg	ttg	gca	ttg	ctc	ctg	48
Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	
1				5					10					15		
cac	gcc	gca	cgc	ccg	cag	gtg	cag	ctc	caa	gaa	tct	gga	ccg	ggt	ctc	96
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	
			20					25					30			
gtc	aag	cca	tca	cag	aca	ctg	tcc	ctg	acc	tgc	acc	gtc	tcc	ggc	gac	144
Val	Lys	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Asp	
		35				40						45				
tct	atc	att	tca	ggc	ggc	tac	tat	tgg	tcc	tgg	att	aga	caa	cat	ccg	192
Ser	Ile	Ile	Ser	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	His	Pro	
	50					55					60					

ES 2 900 233 T3

gga aag ggt ctt gaa tgg atc ggc tat att ttc tac agc ggg agt acg Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr 65 70 75 80	240
gat tac aat cct agt ctc aag agc cgc gtt acc att tca gtg gat act Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr 85 90 95	288
tca aaa aac cag ttt agc ctg aag ctg tct tct gta aca gct gct gac Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp 100 105 110	336
aca gcc gtg tac tat tgc gcc agg agc ggc tac agc tat gcc ctg ttt Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe 115 120 125	384
gac cac tgg ggg caa ggc act ctt gtg acg gtg tca agt gga ggg gga Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly 130 135 140	432
gga tca ggc ggc ggg gga tcc ggc ggc ggg ggt agt gac att caa atg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met 145 150 155 160	480
acg cag tcc cca agt tct ctg tcc gct agc gtc ggc gac cga gtg acc Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr 165 170 175	528
atc agc tgc cga gca tcc cag ttt atc ggt aga tat ttc aat tgg tac Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr 180 185 190	576
cag caa caa ccg ggc aaa gcg ccc aag gtc ctg atc tac gct gag agc Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Ala Glu Ser 195 200 205	624
agt ctg caa tcc ggc gta cct agc agg ttc tcc gga agt ggc agc gga Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly 210 215 220	672
acc gag ttc acc ctg aca att agc tcc ttg cag ccc gag gat ttc gct Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala 225 230 235 240	720
cgc tat tac tgt caa cag agt tat tca acc cct ttt aca ttc gga cag Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln 245 250 255	768
gga act aaa gtt gaa att aag agg gcc gct gcc ctt gat aat gaa aag Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys 260 265 270	816
tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag cac ctc tgt ccg tca Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser 275 280 285	864
ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg gtg ttg gtc gta gtg Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val 290 295 300	912
ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc acc gtg gct ttt ata Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile 305 310 315 320	960

ES 2 900 233 T3

atc ttc tgg gtt aga tcc aaa aga agc cgc ctg ctc cat agc gat tac 1008
 Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
 325 330 335

atg aat atg act cca cgc cgc cct ggc ccc aca agg aaa cac tac cag 1056
 Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
 340 345 350

cct tac gca cca cct aga gat ttc gct gcc tat cgg agc agg gtg aag 1104
 Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
 355 360 365

ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc cag aac caa 1152
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
 370 375 380

ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat gac gtt ttg 1200
 Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
 385 390 395 400

gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa cca aga cga 1248
 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
 405 410 415

aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag gat aag atg 1296
 Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
 420 425 430

gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg aga agg gga 1344
 Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
 435 440 445

aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct acg aag gat 1392
 Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
 450 455 460

act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg 1431
 Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 465 470 475

<210> 38
 <211> 477
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 38

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp
 35 40 45

Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
 50 55 60

ES 2 900 233 T3

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr
65 70 75 80

Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
85 90 95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe
115 120 125

Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr
180 185 190

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

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys
260 265 270

Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser
275 280 285

Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val
290 295 300

Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile

ES 2 900 233 T3

305		310		315		320
Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr						
		325		330		335
Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln						
		340		345		350
Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys						
		355		360		365
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln						
		370		375		380
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu						
		385		390		395
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg						
		405		410		415
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met						
		420		425		430
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly						
		435		440		445
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp						
		450		455		460
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg						
		465		470		475

<210> 39
 <211> 1449
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(1449)
 <223> 1C8.1.001_C28T_4Bz

<400> 39

15	atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg	48
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
	1 5 10 15	
	cac gcc gca cgc ccg cag gtg cag ctc caa gaa tct gga ccg ggt ctc	96
	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu	
	20 25 30	

ES 2 900 233 T3

gtc aag cca tca cag aca ctg tcc ctg acc tgc acc gtc tcc ggc gac	144
Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp	
35 40 45	
tct atc att tca ggc ggc tac tat tgg tcc tgg att aga caa cat ccg	192
Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro	
50 55 60	
gga aag ggt ctt gaa tgg atc ggc tat att ttc tac agc ggg agt acg	240
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr	
65 70 75 80	
gat tac aat cct agt ctc aag agc cgc gtt acc att tca gtg gat act	288
Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr	
85 90 95	
tca aaa aac cag ttt agc ctg aag ctg tct tct gta aca gct gct gac	336
Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp	
100 105 110	
aca gcc gtg tac tat tgc gcc agg agc ggc tac agc tat gcc ctg ttt	384
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe	
115 120 125	
gac cac tgg ggg caa ggc act ctt gtg acg gtg tca agt gga ggg gga	432
Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly	
130 135 140	
gga tca ggc ggc ggg gga tcc ggc ggc ggg ggt agt gac att caa atg	480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met	
145 150 155 160	
acg cag tcc cca agt tct ctg tcc gct agc gtc ggc gac cga gtg acc	528
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr	
165 170 175	
atc agc tgc cga gca tcc cag ttt atc ggt aga tat ttc aat tgg tac	576
Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr	
180 185 190	
cag caa caa ccg ggc aaa gcg ccc aag gtc ctg atc tac gct gag agc	624
Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Ala Glu Ser	
195 200 205	
agt ctg caa tcc ggc gta cct agc agg ttc tcc gga agt ggc agc gga	672
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly	
210 215 220	
acc gag ttc acc ctg aca att agc tcc ttg cag ccc gag gat ttc gct	720
Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala	
225 230 235 240	
cgc tat tac tgt caa cag agt tat tca acc cct ttt aca ttc gga cag	768
Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln	
245 250 255	
gga act aaa gtt gaa att aag agg gcc gct gcc ctt gat aat gaa aag	816
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys	
260 265 270	
tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag cac ctc tgt ccg tca	864
Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser	
275 280 285	

ES 2 900 233 T3

ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg gtg ttg gtc gta gtg 912
 Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val
 290 295 300

ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc acc gtg gct ttt ata 960
 Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
 305 310 315 320

atc ttc tgg gtt cgc ttt tcc gtc gtt aag cgg ggg aga aaa aag ctg 1008
 Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
 325 330 335

ctg tac att ttc aaa cag ccg ttt atg agg ccg gtc caa acg act cag 1056
 Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
 340 345 350

gaa gaa gac ggc tgc tcc tgc cgc ttt cct gag gag gag gag ggc ggg 1104
 Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
 355 360 365

tgc gaa ctg agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat 1152
 Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
 370 375 380

cag cag ggc cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg 1200
 Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
 385 390 395 400

gaa gag tat gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg 1248
 Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
 405 410 415

ggt ggc aaa cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag 1296
 Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
 420 425 430

ctg cag aag gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa 1344
 Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 435 440 445

gga gag cgg aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc 1392
 Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 450 455 460

agc act gct acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg 1440
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 465 470 475 480

cca cct agg 1449
 Pro Pro Arg

<210> 40
 <211> 483
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 40

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

ES 2 900 233 T3

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp
 35 40 45

Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
 50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr
 65 70 75 80

Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
 85 90 95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
 100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe
 115 120 125

Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr
 180 185 190

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

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 210 215 220

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 225 230 235 240

Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln
 245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys

ES 2 900 233 T3

			260						265							270
Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	
		275					280					285				
Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	
	290					295					300					
Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	
305					310					315					320	
Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	
				325					330					335		
Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	
			340					345					350			
Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	
		355					360					365				
Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	
	370					375					380					
Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	
385					390					395					400	
Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	
				405					410					415		
Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	
			420					425					430			
Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	
		435					440					445				
Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	
	450					455					460					
Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	
465					470					475					480	
Pro	Pro	Arg														

<210> 41
 <211> 1509

ES 2 900 233 T3

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>

5 <221> CDS

<222> (1)..(1509)

<223> 1C8.1.001_C8K_28z

<400> 41

10

atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg	48
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
1 5 10 15	
cac gcc gca cgc ccg cag gtg cag ctc caa gaa tct gga ccg ggt ctc	96
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu	
20 25 30	
gtc aag cca tca cag aca ctg tcc ctg acc tgc acc gtc tcc ggc gac	144
Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp	
35 40 45	
tct atc att tca ggc ggc tac tat tgg tcc tgg att aga caa cat ccg	192
Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro	
50 55 60	
gga aag ggt ctt gaa tgg atc ggc tat att ttc tac agc ggg agt acg	240
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr	
65 70 75 80	
gat tac aat cct agt ctc aag agc cgc gtt acc att tca gtg gat act	288
Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr	
85 90 95	
tca aaa aac cag ttt agc ctg aag ctg tct tct gta aca gct gct gac	336
Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp	
100 105 110	
aca gcc gtg tac tat tgc gcc agg agc ggc tac agc tat gcc ctg ttt	384
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe	
115 120 125	
gac cac tgg ggg caa ggc act ctt gtg acg gtg tca agt gga ggg gga	432
Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly	
130 135 140	
gga tca ggc ggc ggg gga tcc ggc ggc ggg ggt agt gac att caa atg	480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met	
145 150 155 160	
acg cag tcc cca agt tct ctg tcc gct agc gtc ggc gac cga gtg acc	528
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr	
165 170 175	
atc agc tgc cga gca tcc cag ttt atc ggt aga tat ttc aat tgg tac	576
Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr	
180 185 190	
cag caa caa ccg ggc aaa gcg ccc aag gtc ctg atc tac gct gag agc	624
Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Ala Glu Ser	
195 200 205	
agt ctg caa tcc ggc gta cct agc agg ttc tcc gga agt ggc agc gga	672
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly	
210 215 220	

ES 2 900 233 T3

acc gag ttc acc ctg aca att agc tcc ttg cag ccc gag gat ttc gct	720
Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala	
225 230 235 240	
cgc tat tac tgt caa cag agt tat tca acc cct ttt aca ttc gga cag	768
Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln	
245 250 255	
gga act aaa gtt gaa att aag agg gcc gct gcc ttc gtg cct gtt ttt	816
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Phe Val Pro Val Phe	
260 265 270	
ctg ccc gcg aaa ccc aca act acc ccc gcc cct cgg ccc cca act cct	864
Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro	
275 280 285	
gca cca act atc gct tcc caa ccc ctg tct ctg aga cct gag gca tgc	912
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys	
290 295 300	
cgc ccc gcg gca ggc ggc gcc gtg cac act aga ggc ctg gac ttc gcc	960
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala	
305 310 315 320	
tgc gat att tat atc tgg gcc ccc ctt gcc ggg aca tgc ggg gta ctg	1008
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu	
325 330 335	
ctg ctg tct ctg gtg att acc ctc tac tgc aac cac aga aac aga tcc	1056
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser	
340 345 350	
aaa aga agc cgc ctg ctc cat agc gat tac atg aat atg act cca cgc	1104
Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg	
355 360 365	
cgc cct ggc ccc aca agg aaa cac tac cag cct tac gca cca cct aga	1152
Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg	
370 375 380	
gat ttc gct gcc tat cgg agc agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat	1200
Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp	
385 390 395 400	
gca cca gcg tat cag cag ggc cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac	1248
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn	
405 410 415	
ctg gga cgc agg gaa gag tat gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg	1296
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg	
420 425 430	
gac cct gag atg ggt ggc aaa cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt	1344
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly	
435 440 445	
ctc tat aat gag ctg cag aag gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa	1392
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu	
450 455 460	
ata ggc atg aaa gga gag cgg aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg	1440
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu	

ES 2 900 233 T3

465		470		475		480										
tac	cag	gga	ctc	agc	act	gct	acg	aag	gat	act	tat	gac	gct	ctc	cac	1488
Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	
				485					490					495		
atg	caa	gcc	ctg	cca	cct	agg										1509
Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg										
			500													

5 <210> 42
 <211> 503
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 42

ES 2 900 233 T3

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp
 35 40 45

Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
 50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr
 65 70 75 80

Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
 85 90 95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
 100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe
 115 120 125

Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr

ES 2 900 233 T3

			180					185					190			
Gln	Gln	Gln	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Val	Leu	Ile	Tyr	Ala	Glu	Ser	
		195					200					205				
Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	
	210					215					220					
Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	
225					230					235					240	
Arg	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	
				245					250					255		
Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Phe	Val	Pro	Val	Phe	
			260					265					270			
Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	
		275					280					285				
Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	
	290					295					300					
Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	
305					310					315					320	
Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	
				325					330					335		
Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His	Arg	Asn	Arg	Ser	
			340					345					350			
Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	
		355					360					365				
Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	
	370					375					380					
Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	
385					390					395					400	
Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	
				405					410					415		
Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	
			420					425					430			

ES 2 900 233 T3

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
 435 440 445

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
 450 455 460

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
 465 470 475 480

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
 485 490 495

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 500

<210> 43
 <211> 1527
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(1527)
 <223> 1C8.1.001_C8K_4Bz

<400> 43

15 atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg 48
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

cac gcc gca cgc ccg cag gtg cag ctc caa gaa tct gga ccg ggt ctc 96
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30

gtc aag cca tca cag aca ctg tcc ctg acc tgc acc gtc tcc ggc gac 144
 Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp
 35 40 45

tct atc att tca ggc ggc tac tat tgg tcc tgg att aga caa cat ccg 192
 Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
 50 55 60

gga aag ggt ctt gaa tgg atc ggc tat att ttc tac agc ggg agt acg 240
 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr
 65 70 75 80

gat tac aat cct agt ctc aag agc cgc gtt acc att tca gtg gat act 288
 Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
 85 90 95

tca aaa aac cag ttt agc ctg aag ctg tct tct gta aca gct gct gac 336
 Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
 100 105 110

aca gcc gtg tac tat tgc gcc agg agc ggc tac agc tat gcc ctg ttt 384
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe
 115 120 125

ES 2 900 233 T3

gac cac tgg ggg caa ggc act ctt gtg acg gtg tca agt gga ggg gga Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly 130 135 140	432
gga tca ggc ggc ggg gga tcc ggc ggc ggg ggt agt gac att caa atg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met 145 150 155 160	480
acg cag tcc cca agt tct ctg tcc gct agc gtc ggc gac cga gtg acc Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr 165 170 175	528
atc agc tgc cga gca tcc cag ttt atc ggt aga tat ttc aat tgg tac Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn Trp Tyr 180 185 190	576
cag caa caa ccg ggc aaa gcg ccc aag gtc ctg atc tac gct gag agc Gln Gln Gln Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Ala Glu Ser 195 200 205	624
agt ctg caa tcc ggc gta cct agc agg ttc tcc gga agt ggc agc gga Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly 210 215 220	672
acc gag ttc acc ctg aca att agc tcc ttg cag ccc gag gat ttc gct Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala 225 230 235 240	720
cgc tat tac tgt caa cag agt tat tca acc cct ttt aca ttc gga cag Arg Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln 245 250 255	768
gga act aaa gtt gaa att aag agg gcc gct gcc ttc gtg cct gtt ttt Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Phe Val Pro Val Phe 260 265 270	816
ctg ccc gcg aaa ccc aca act acc ccc gcc cct cgg ccc cca act cct Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro 275 280 285	864
gca cca act atc gct tcc caa ccc ctg tct ctg aga cct gag gca tgc Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys 290 295 300	912
cgc ccc gcg gca ggc ggc gcc gtg cac act aga gcc ctg gac ttc gcc Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala 305 310 315 320	960
tgc gat att tat atc tgg gcc ccc ctt gcc ggg aca tgc ggg gta ctg Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu 325 330 335	1008
ctg ctg tct ctg gtg att acc ctc tac tgc aac cac aga aac cgc ttt Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Phe 340 345 350	1056
tcc gtc gtt aag cgg ggg aga aaa aag ctg ctg tac att ttc aaa cag Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln 355 360 365	1104
ccg ttt atg agg ccg gtc caa acg act cag gaa gaa gac ggc tgc tcc Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser 1152	1152

ES 2 900 233 T3

370	375	380	
tgc cgc ttt cct gag gag gag gag ggc ggg tgc gaa ctg agg gtg aag			1200
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys			
385	390	395	400
ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc cag aac caa			1248
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln			
	405	410	415
ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat gac gtt ttg			1296
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu			
	420	425	430
gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa cca aga cga			1344
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg			
	435	440	445
aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag gat aag atg			1392
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met			
	450	455	460
gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg aga agg gga			1440
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly			
465	470	475	480
aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct acg aag gat			1488
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp			
	485	490	495
act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg			1527
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
	500	505	

<210> 44
 <211> 509
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 44

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

ES 2 900 233 T3

					85					90						95
Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	
			100					105					110			
Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Ala	Leu	Phe	
		115					120					125				
Asp	His	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	
	130					135					140					
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	
145					150					155					160	
Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	
				165					170					175		
Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Phe	Ile	Gly	Arg	Tyr	Phe	Asn	Trp	Tyr	
			180					185					190			
Gln	Gln	Gln	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Val	Leu	Ile	Tyr	Ala	Glu	Ser	
		195					200					205				
Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	
	210					215					220					
Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	
225					230					235					240	
Arg	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	
				245					250					255		
Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Phe	Val	Pro	Val	Phe	
			260					265					270			
Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	
		275					280						285			
Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	
	290					295					300					
Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	
305				310						315					320	
Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	
				325					330					335		

ES 2 900 233 T3

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Phe
 340 345 350

Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
 355 360 365

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
 370 375 380

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
 385 390 400

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
 405 410 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
 420 425 430

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
 435 440 445

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
 450 455 460

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
 465 470 475 480

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
 485 490 495

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 500 505

<210> 45
 <211> 1434
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(1434)
 <223> 6E9.1_C28T_28z

<400> 45

15

ES 2 900 233 T3

atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu 1 5 10 15	48
cac gcc gca cgc ccg cag gta cac ctg gtg cag agc ggg gcg gag gtc His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val 20 25 30	96
aag aaa ccg ggc gca tcc gta cgc gtg agc tgc aag gcc tcc gga tac Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr 35 40 45	144
act ttt act tct tac tat ctg cat tgg gtc agg cag gca ccg ggt cag Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln 50 55 60	192
gga ctg gag tgg atg gcc att gtg gac cca agc gga ggg agt acg tca Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser 65 70 75 80	240
tat gat cag aag ttt caa ggt agg ttt acc atg aca cgg gac acg tca Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser 85 90 95	288
acg agt acc gtc tac atg gag ctc agt agt ctg cgg agc gaa gac acc Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr 100 105 110	336
gca gtc tac tac tgc gca cgc gat tat gga gac tat gtc ttt gac tat Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr 115 120 125	384
tgg ggg cag ggg acg ctc gtg acc gtt tca agc ggg ggg ggc gga tcc Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser 130 135 140	432
ggt ggg gga ggt tcc ggc ggt ggg ggt tca caa agc gta ctg aca cag Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln 145 150 155 160	480
ccc ccg agt gca tcc ggg acc ccc ggc caa agg gtt aca atc agc tgc Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys 165 170 175	528
tct ggc agc tcc agt aac ata ggt acc aac acg gtg aac tgg tac cag Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln 180 185 190	576
cag ttg cct ggc aca gcg cct cag ctg ctc atc tat atc aac aat cag Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Asn Asn Gln 195 200 205	624
cgg cca agt ggc gtg ccc gat aga ttc tca ggc tca aag agc gga acc Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr 210 215 220	672
agc gct agc ttg gca atc agt ggc ctt caa tcc gaa gac gaa gcc gat Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp 225 230 235 240	720
tac tat tgt gcg acc tgg gac gat agc ctg aac ggc ccc gtc gtg ggc Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val Gly 245 250 255	768
ggc ggg acg aaa ctg aca gtg ttg ggc gcc gct gcc ctt gat aat gaa Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu 260 265 270	816
aag tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag cac ctc tgt ccg Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro	864

ES 2 900 233 T3

275	280	285	
tca ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg gtg ttg gtc gta			912
Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val			
290	295	300	
gtg ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc acc gtg gct ttt			960
Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe			
305	310	315	320
ata atc ttc tgg gtt aga tcc aaa aga agc cgc ctg ctc cat agc gat			1008
Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp			
	325	330	335
tac atg aat atg act cca cgc cgc cct ggc ccc aca agg aaa cac tac			1056
Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr			
	340	345	350
cag cct tac gca cca cct aga gat ttc gct gcc tat cgg agc agg gtg			1104
Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val			
	355	360	365
aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc cag aac			1152
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn			
	370	375	380
caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat gac gtt			1200
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val			
	385	390	400
ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa cca aga			1248
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg			
	405	410	415
cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag gat aag			1296
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys			
	420	425	430
atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg aga agg			1344
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg			
	435	440	445
gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct acg aag			1392
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys			
	450	455	460
gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg			1434
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
	465	470	475

<210> 46
 <211> 478
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 46

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

10 His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

ES 2 900 233 T3

Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
 275 280 285

Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
 290 295 300

Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
 305 310 315 320

Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
 325 330 335

Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
 340 345 350

Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
 355 360 365

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
 370 375 380

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
 385 390 395 400

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
 405 410 415

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
 420 425 430

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 435 440 445

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
 450 455 460

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 465 470 475

<210> 47
 <211> 1452
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(1452)
 <223> 6E9.1_C28T_4Bz

ES 2 900 233 T3

<400> 47

atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg	48
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
1 5 10 15	
cac gcc gca cgc ccg cag gta cac ctg gtg cag agc ggg gcg gag gtc	96
His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val	
20 25 30	
aag aaa ccg ggc gca tcc gta cgc gtg agc tgc aag gcc tcc gga tac	144
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr	
35 40 45	
act ttt act tct tac tat ctg cat tgg gtc agg cag gca ccg ggt cag	192
Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln	
50 55 60	
gga ctg gag tgg atg ggc att gtg gac cca agc gga ggg agt acg tca	240
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser	
65 70 75 80	
tat gat cag aag ttt caa ggt agg ttt acc atg aca cgg gac acg tca	288
Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser	
85 90 95	
acg agt acc gtc tac atg gag ctc agt agt ctg ccg agc gaa gac acc	336
Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr	
100 105 110	
gca gtc tac tac tgc gca cgc gat tat gga gac tat gtc ttt gac tat	384
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr	
115 120 125	
tgg ggg cag ggg acg ctc gtg acc gtt tca agc ggg ggg ggc gga tcc	432
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
130 135 140	
ggt ggg gga ggt tcc ggc ggt ggg ggt tca caa agc gta ctg aca cag	480
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln	
145 150 155 160	
ccc ccg agt gca tcc ggg acc ccc ggc caa agg gtt aca atc agc tgc	528
Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys	
165 170 175	
tct ggc agc tcc agt aac ata ggt acc aac acg gtg aac tgg tac cag	576
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln	
180 185 190	
cag ttg cct ggc aca gcg cct cag ctg ctc atc tat atc aac aat cag	624
Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Asn Asn Gln	
195 200 205	
cgg cca agt ggc gtg ccc gat aga ttc tca ggc tca aag agc gga acc	672
Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr	
210 215 220	
agc gct agc ttg gca atc agt ggc ctt caa tcc gaa gac gaa gcc gat	720
Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp	
225 230 235 240	
tac tat tgt gcg acc tgg gac gat agc ctg aac ggc ccc gtc gtg ggc	768
Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val Gly	

ES 2 900 233 T3

	245	250	255	
	ggc ggg acg aaa ctg aca gtg ttg ggc gcc gct gcc ctt gat aat gaa			816
	Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu			
	260	265	270	
	aag tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag cac ctc tgt ccg			864
	Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro			
	275	280	285	
	tca ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca ttc tgg gtg ttg gtc gta			912
	Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val			
	290	295	300	
	gtg ggt gga gtc ctc gct tgt tac tct ctg ctc gtc acc gtg gct ttt			960
	Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe			
	305	310	315	320
	ata atc ttc tgg gtt cgc ttt tcc gtc gtt aag cgg ggg aga aaa aag			1008
	Ile Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys			
	325	330	335	
	ctg ctg tac att ttc aaa cag ccg ttt atg agg ccg gtc caa acg act			1056
	Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr			
	340	345	350	
	cag gaa gaa gac ggc tgc tcc tgc cgc ttt cct gag gag gag gag ggc			1104
	Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly			
	355	360	365	
	ggg tgc gaa ctg agg gtg aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg			1152
	Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala			
	370	375	380	
	tat cag cag ggc cag aac caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc			1200
	Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg			
	385	390	395	400
	agg gaa gag tat gac gtt ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag			1248
	Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu			
	405	410	415	
	atg ggt ggc aaa cca aga cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat			1296
	Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn			
	420	425	430	
	gag ctg cag aag gat aag atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg			1344
	Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met			
	435	440	445	
	aaa gga gag cgg aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga			1392
	Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly			
	450	455	460	
	ctc agc act gct acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc			1440
	Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala			
	465	470	475	480
	ctg cca cct agg			1452
	Leu Pro Pro Arg			

<210> 48
 <211> 484
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 48

ES 2 900 233 T3

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
65 70 75 80

Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln
145 150 155 160

Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
165 170 175

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Asn Asn Gln
195 200 205

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
210 215 220

ES 2 900 233 T3

Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp
 225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val Gly
 245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu
 260 265 270

Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
 275 280 285

Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
 290 295 300

Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
 305 310 315 320

Ile Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys
 325 330 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
 340 345 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
 355 360 365

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
 370 375 380

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
 385 390 395 400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
 405 410 415

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
 420 425 430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
 435 440 445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
 450 455 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
 465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

5 <210> 49
 <211> 1452
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1452)
 <223> 6E9.1_C8K_28z

<400> 49

atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg	48
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
1 5 10 15	
cac gcc gca cgc ccg cag gta cac ctg gtg cag agc ggg gcg gag gtc	96
His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val	
20 25 30	
aag aaa ccg ggc gca tcc gta cgc gtg agc tgc aag gcc tcc gga tac	144
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr	
35 40 45	
act ttt act tct tac tat ctg cat tgg gtc agg cag gca ccg ggt cag	192
Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln	
50 55 60	
gga ctg gag tgg atg ggc att gtg gac cca agc gga ggg agt acg tca	240
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser	
65 70 75 80	
tat gat cag aag ttt caa ggt agg ttt acc atg aca cgg gac acg tca	288
Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser	
85 90 95	
acg agt acc gtc tac atg gag ctc agt agt ctg ccg agc gaa gac acc	336
Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr	
100 105 110	
gca gtc tac tac tgc gca cgc gat tat gga gac tat gtc ttt gac tat	384
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr	
115 120 125	
tgg ggg cag ggg acg ctc gtg acc gtt tca agc ggg ggg ggc gga tcc	432
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
130 135 140	
ggt ggg gga ggt tcc ggc ggt ggg ggt tca caa agc gta ctg aca cag	480
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln	
145 150 155 160	
ccc ccg agt gca tcc ggg acc ccc ggc caa agg gtt aca atc agc tgc	528
Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys	
165 170 175	
tct ggc agc tcc agt aac ata ggt acc aac acg gtg aac tgg tac cag	576
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln	

ES 2 900 233 T3

			180				185				190					
cag	ttg	cct	ggc	aca	gcg	cct	cag	ctg	ctc	atc	tat	atc	aac	aat	cag	624
Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ile	Asn	Asn	Gln	
			195				200				205					
cgg	cca	agt	ggc	gtg	ccc	gat	aga	ttc	tca	ggc	tca	aag	agc	gga	acc	672
Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	
			210				215				220					
agc	gct	agc	ttg	gca	atc	agt	ggc	ctt	caa	tcc	gaa	gac	gaa	gcc	gat	720
Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	
			225				230				235				240	
tac	tat	tgt	gcg	acc	tgg	gac	gat	agc	ctg	aac	ggc	ccc	gtc	gtg	ggc	768
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu	Asn	Gly	Pro	Val	Val	Gly	
			245				250				255					
ggc	ggg	acg	aaa	ctg	aca	gtg	ttg	ggc	gcc	gct	gcc	ctt	gat	aat	gaa	816
Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala	Leu	Asp	Asn	Glu	
			260				265				270					
aag	tca	aac	gga	aca	atc	att	cac	gtg	aag	ggc	aag	cac	ctc	tgt	ccg	864
Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	
			275				280				285					
tca	ccc	ttg	ttc	cct	ggt	cca	tcc	aag	cca	ttc	tgg	gtg	ttg	gtc	gta	912
Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	
			290				295				300					
gtg	ggt	gga	gtc	ctc	gct	tgt	tac	tct	ctg	ctc	gtc	acc	gtg	gct	ttt	960
Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	
			305				310				315				320	
ata	atc	ttc	tgg	gtt	cgc	ttt	tcc	gtc	gtt	aag	cgg	ggg	aga	aaa	aag	1008
Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	
			325				330				335					
ctg	ctg	tac	att	ttc	aaa	cag	ccg	ttt	atg	agg	ccg	gtc	caa	acg	act	1056
Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	
			340				345				350					
cag	gaa	gaa	gac	ggc	tgc	tcc	tgc	cgc	ttt	cct	gag	gag	gag	gag	ggc	1104
Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	
			355				360				365					
ggg	tgc	gaa	ctg	agg	gtg	aag	ttt	tcc	aga	tct	gca	gat	gca	cca	gcg	1152
Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	
			370				375				380					
tat	cag	cag	ggc	cag	aac	caa	ctg	tat	aac	gag	ctc	aac	ctg	gga	cgc	1200
Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	
			385				390				395				400	
agg	gaa	gag	tat	gac	gtt	ttg	gac	aag	cgc	aga	gga	cgg	gac	cct	gag	1248
Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	
			405				410				415					
atg	ggt	ggc	aaa	cca	aga	cga	aaa	aac	ccc	cag	gag	ggt	ctc	tat	aat	1296
Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	
			420				425				430					
gag	ctg	cag	aag	gat	aag	atg	gct	gaa	gcc	tat	tct	gaa	ata	ggc	atg	1344

ES 2 900 233 T3

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
 435 440 445

aaa gga gag cgg aga agg gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga 1392
 Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
 450 455 460

ctc agc act gct acg aag gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc 1440
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
 465 470 475 480

ctg cca cct agg 1452
 Leu Pro Pro Arg

<210> 50
 <211> 484
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 50

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
 65 70 75 80

Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
 85 90 95

Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln
 145 150 155 160

ES 2 900 233 T3

Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
 165 170 175

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln
 180 185 190

Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Asn Asn Gln
 195 200 205

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 210 215 220

Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp
 225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val Gly
 245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu
 260 265 270

Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
 275 280 285

Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
 290 295 300

Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
 305 310 315 320

Ile Ile Phe Trp Val Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys
 325 330 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
 340 345 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly
 355 360 365

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
 370 375 380

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
 385 390 395 400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
 405 410 415

ES 2 900 233 T3

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
 420 425 430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
 435 440 445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
 450 455 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
 465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 51
 <211> 1530
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(1530)
 <223> 6E9.1_C8K_4Bz

<400> 51

atg gca ctc ccc gta act gct ctg ctg ctg ccg ttg gca ttg ctc ctg 48
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

cac gcc gca cgc ccg cag gta cac ctg gtg cag agc ggg gcg gag gtc 96
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30

aag aaa ccg ggc gca tcc gta cgc gtg agc tgc aag gcc tcc gga tac 144
 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45

act ttt act tct tac tat ctg cat tgg gtc agg cag gca ccg ggt cag 192
 Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60

gga ctg gag tgg atg ggc att gtg gac cca agc gga ggg agt acg tca 240
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
 65 70 75 80

tat gat cag aag ttt caa ggt agg ttt acc atg aca cgg gac acg tca 288
 Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
 85 90 95

acg agt acc gtc tac atg gag ctc agt agt ctg ccg agc gaa gac acc 336
 Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110

gca gtc tac tac tgc gca cgc gat tat gga gac tat gtc ttt gac tat 384
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr

ES 2 900 233 T3

115				120				125								
tgg	ggg	cag	ggg	acg	ctc	gtg	acc	ggt	tca	agc	ggg	ggg	ggc	gga	tcc	432
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
	130					135					140					
ggt	ggg	gga	ggt	tcc	ggc	ggt	ggg	ggt	tca	caa	agc	gta	ctg	aca	cag	480
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	
145					150				155						160	
ccc	ccg	agt	gca	tcc	ggg	acc	ccc	ggc	caa	agg	ggt	aca	atc	agc	tgc	528
Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	
				165					170					175		
tct	ggc	agc	tcc	agt	aac	ata	ggt	acc	aac	acg	gtg	aac	tgg	tac	cag	576
Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Thr	Asn	Thr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	
			180					185					190			
cag	ttg	cct	ggc	aca	gcg	cct	cag	ctg	ctc	atc	tat	atc	aac	aat	cag	624
Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ile	Asn	Asn	Gln	
		195					200					205				
cgg	cca	agt	ggc	gtg	ccc	gat	aga	ttc	tca	ggc	tca	aag	agc	gga	acc	672
Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	
	210					215					220					
agc	gct	agc	ttg	gca	atc	agt	ggc	ctt	caa	tcc	gaa	gac	gaa	gcc	gat	720
Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	
225					230				235						240	
tac	tat	tgt	gcg	acc	tgg	gac	gat	agc	ctg	aac	ggc	ccc	gtc	gtg	ggc	768
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu	Asn	Gly	Pro	Val	Val	Gly	
				245					250					255		
ggc	ggg	acg	aaa	ctg	aca	gtg	ttg	ggc	gcc	gct	gcc	ttc	gtg	cct	gtt	816
Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala	Phe	Val	Pro	Val	
			260					265					270			
ttt	ctg	ccc	gcg	aaa	ccc	aca	act	acc	ccc	gcc	cct	cgg	ccc	cca	act	864
Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	
		275				280						285				
cct	gca	cca	act	atc	gct	tcc	caa	ccc	ctg	tct	ctg	aga	cct	gag	gca	912
Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	
	290					295					300					
tgc	cgc	ccc	gcg	gca	ggc	ggc	gcc	gtg	cac	act	aga	ggc	ctg	gac	ttc	960
Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	
305					310				315						320	
gcc	tgc	gat	att	tat	atc	tgg	gcc	ccc	ctt	gcc	ggg	aca	tgc	ggg	gta	1008
Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	
				325					330					335		
ctg	ctg	ctg	tct	ctg	gtg	att	acc	ctc	tac	tgc	aac	cac	aga	aac	cgc	1056
Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His	Arg	Asn	Arg	
			340					345					350			
ttt	tcc	gtc	gtt	aag	cgg	ggg	aga	aaa	aag	ctg	ctg	tac	att	ttc	aaa	1104
Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	
		355				360						365				
cag	ccg	ttt	atg	agg	ccg	gtc	caa	acg	act	cag	gaa	gaa	gac	ggc	tgc	1152

ES 2 900 233 T3

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
 370 375 380

tcc tgc cgc ttt cct gag gag gag gag ggc ggg tgc gaa ctg agg gtg 1200
 Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
 385 390 395 400

aag ttt tcc aga tct gca gat gca cca gcg tat cag cag ggc cag aac 1248
 Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
 405 410 415

caa ctg tat aac gag ctc aac ctg gga cgc agg gaa gag tat gac gtt 1296
 Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
 420 425 430

ttg gac aag cgc aga gga cgg gac cct gag atg ggt ggc aaa cca aga 1344
 Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
 435 440 445

cga aaa aac ccc cag gag ggt ctc tat aat gag ctg cag aag gat aag 1392
 Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
 450 455 460

atg gct gaa gcc tat tct gaa ata ggc atg aaa gga gag cgg aga agg 1440
 Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 465 470 475 480

gga aaa ggg cac gac ggt ttg tac cag gga ctc agc act gct acg aag 1488
 Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
 485 490 495

gat act tat gac gct ctc cac atg caa gcc ctg cca cct agg 1530
 Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 500 505 510

<210> 52
 <211> 510
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 52

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
 65 70 75 80

ES 2 900 233 T3

Tyr Asp Gln Lys Phe Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln
 145 150 155 160
 Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
 165 170 175
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln
 180 185 190
 Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Asn Asn Gln
 195 200 205
 Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 210 215 220
 Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val Gly
 245 250 255
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Phe Val Pro Val
 260 265 270
 Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
 275 280 285
 Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
 290 295 300
 Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
 305 310 315 320
 Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
 325 330 335

ES 2 900 233 T3

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg
 340 345 350

Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
 355 360 365

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
 370 375 380

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
 385 390 400

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
 405 410 415

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
 420 425 430

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
 435 440 445

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
 450 455 460

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 465 470 475 480

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
 485 490 495

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 500 505 510

5 <210> 53
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 53
 Arg Ala Ser Gln Ser Leu Arg Arg Ile Tyr Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 54
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 54

ES 2 900 233 T3

Asp Val Phe Asp Arg Ala Thr
 1 5

5 <210> 55
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 55

Gln Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Phe Thr
 1 5

10 <210> 56
 <211> 11
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 56

Arg Ala Ser Gln Phe Ile Gly Arg Tyr Phe Asn
 1 5 10

20 <210> 57
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 57

30 Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

35 <210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40 <400> 58

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
 1 5

45 <210> 59
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 59

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

55 <210> 60
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 60

Ile Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

5 <210> 61
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

10 Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Val
1 5 10

15 <210> 62
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

20 Ser Tyr Gly Met His
1 5

25 <210> 63
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63

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

Gly

30 <210> 64
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

35 <400> 64

Asp Leu Leu Arg Gly Val Lys Gly Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

40 <210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

45 <400> 65

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

50 <210> 66
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

ES 2 900 233 T3

Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 <210> 67
 <211> 10
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 67
 Ser Gly Tyr Ser Tyr Ala Leu Phe Asp His
 10 1 5 10
 <210> 68
 <211> 5
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 68
 Ser Tyr Tyr Leu His
 20 1 5
 <210> 69
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 69
 Ile Val Asp Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Asp Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 30 <210> 70
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 70
 Asp Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp Tyr
 1 5
 <210> 71
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 71
 45 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 72
 <211> 6
 50 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 72

ES 2 900 233 T3

Trp Tyr Asp Gly Ser Asn
1 5

5 <210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73

Gly Asp Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr
1 5

10 <210> 74
<211> 5
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens

<400> 74

Phe Tyr Ser Gly Ser
1 5

20 <210> 75
<211> 7
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens

<400> 75

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

30 <210> 76
<211> 6
<212> **PRT**
35 <213> Homo sapiens

<400> 76

Asp Pro Ser Gly Gly Ser
1 5

40 <210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 77

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

45 <210> 78
<211> 12
50 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

Gly Asp Ser Ile Ile Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

55

ES 2 900 233 T3

<210> 79
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 79

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Leu His
 1 5 10

10 <210> 80
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

20 <210> 81
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 81

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
 1 5 10 15

Lys Gly

30 <210> 82
 <211> 90
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

35 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(90)
 <223> EC/espaciador de CD28T

40 <400> 82

ctt gat aat gaa aag tca aac gga aca atc att cac gtg aag ggc aag 48
 Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
 1 5 10 15

cac ctc tgt ccg tca ccc ttg ttc cct ggt cca tcc aag cca 90
 His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
 20 25 30

45 <210> 83
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 83

ES 2 900 233 T3

Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
 1 5 10 15

His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
 20 25 30

<210> 84
 <211> 165
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(165)
 <223> EC/espaciador de CD8

<400> 84

ttc gtg cct gtt ttt ctg ccc gcg aaa ccc aca act acc ccc gcc cct 48
 Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 1 5 10 15

cgg ccc cca act cct gca cca act atc gct tcc caa ccc ctg tct ctg 96
 Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 20 25 30

aga cct gag gca tgc cgc ccc gcg gca ggc ggc gcc gtg cac act aga 144
 Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 15 35 40 45

ggc ctg gac ttc gcc tgc gat 165
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
 50 55

<210> 85
 20 <211> 55
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 85

Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 1 5 10 15

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 20 25 30

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 35 40 45

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
 50 55

<210> 86
 30 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS

ES 2 900 233 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

5

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
1 5 10 15

Gly Pro

<210> 92
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<400> 92

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

15

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 93
<211> 47
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20

<400> 93

ES 2 900 233 T3

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
35 40 45

5 <210> 94
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
1 5 10 15

10 Val Ile Thr Leu Tyr Cys
20

<210> 95
<211> 60
<212> ADN
15 <213> Homo sapiens

<400> 95
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

20 <210> 96
<211> 822
<212> ADN
<213> Homo sapiens

25 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(822)
<223> tLNGFR

30 <400> 96

ES 2 900 233 T3

atg ggt gcc ggc gcc acg gga agg gct atg gat ggc ccg cga ctg ctt	48
Met Gly Ala Gly Ala Thr Gly Arg Ala Met Asp Gly Pro Arg Leu Leu	
1 5 10 15	
ctc ctg ctg ttg ttg ggc gtg tct ctc gga ggc gct aag gag gcc tgt	96
Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly Ala Lys Glu Ala Cys	
20 25 30	
cca acg ggc ctc tac act cac tcc ggt gaa tgt tgc aaa gcc tgt aac	144
Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn	
35 40 45	
ctt ggc gag ggc gtc gca caa cct tgt ggt gct aac cag aca gtc tgt	192
Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys	
50 55 60	
gaa cca tgc ctg gat tca gtg aca ttc agc gat gtt gtc tca gcc acc	240
Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val Val Ser Ala Thr	
65 70 75 80	
gag cct tgc aag cct tgt acc gaa tgt gtg ggc ctt cag tcc atg tcc	288
Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser	
85 90 95	
gcc ccc tgt gtc gaa gcc gat gat gca gtg tgc aga tgt gcc tat gga	336
Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly	
100 105 110	
tat tac cag gac gaa act acc ggg cgg tgt gag gcc tgc cgg gtg tgt	384
Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys	
115 120 125	
gaa gcc ggc tct ggc ctc gtg ttc agt tgc cag gat aag caa aac aca	432
Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asn Thr	
130 135 140	
gta tgt gag gag tgt cca gac gga acc tac agc gac gag gcg aac cac	480
Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His	
145 150 155 160	
gtc gac cct tgc ttg ccg tgc acc gtc tgc gag gat acc gaa cgc cag	528

ES 2 900 233 T3

Val	Asp	Pro	Cys	Leu	Pro	Cys	Thr	Val	Cys	Glu	Asp	Thr	Glu	Arg	Gln		
				165					170						175		
ctg	aga	gag	tgt	acg	cgc	tgg	gca	gac	gct	gag	tgc	gag	gag	atc	cct		576
Leu	Arg	Glu	Cys	Thr	Arg	Trp	Ala	Asp	Ala	Glu	Cys	Glu	Glu	Ile	Pro		
			180					185					190				
ggg	aga	tgg	atc	acc	cgg	agc	aca	cct	cct	gag	gga	tca	gac	agt	aca		624
Gly	Arg	Trp	Ile	Thr	Arg	Ser	Thr	Pro	Pro	Glu	Gly	Ser	Asp	Ser	Thr		
		195					200					205					
gcc	ccg	agt	acc	caa	gaa	ccg	gag	gcc	cct	cca	gag	cag	gac	ctg	atc		672
Ala	Pro	Ser	Thr	Gln	Glu	Pro	Glu	Ala	Pro	Pro	Glu	Gln	Asp	Leu	Ile		
	210					215					220						
gct	tct	aca	gtt	gct	ggc	gtg	gtg	acg	aca	gtc	atg	gga	tcc	tca	caa		720
Ala	Ser	Thr	Val	Ala	Gly	Val	Val	Thr	Thr	Val	Met	Gly	Ser	Ser	Gln		
225					230					235					240		
cca	gtc	gtg	acg	cgg	ggc	aca	acc	gac	aat	ctg	att	cct	gtc	tac	tgt		768
Pro	Val	Val	Thr	Arg	Gly	Thr	Thr	Asp	Asn	Leu	Ile	Pro	Val	Tyr	Cys		
				245					250					255			
agc	atc	ttg	gca	gcc	gtg	gtc	gtg	ggc	ctg	gta	gcc	tac	atc	gcc	ttt		816
Ser	Ile	Leu	Ala	Ala	Val	Val	Val	Gly	Leu	Val	Ala	Tyr	Ile	Ala	Phe		
			260					265					270				
aag	aga																822
Lys	Arg																

<210> 97
 <211> 274
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 97

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

ES 2 900 233 T3

Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly
 100 105 110

Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys
 115 120 125

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

Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His
 145 150 155 160

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

Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro
 180 185 190

Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr
 195 200 205

Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile
 210 215 220

Ala Ser Thr Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln
 225 230 235 240

Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Leu Ile Pro Val Tyr Cys
 245 250 255

Ser Ile Leu Ala Ala Val Val Val Gly Leu Val Ala Tyr Ile Ala Phe
 260 265 270

Lys Arg

REIVINDICACIONES

1. Un polinucleótido aislado que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende una molécula de unión al antígeno que se une específicamente a CD70, en el que la molécula de unión al antígeno comprende uno de:

(a) una región CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71; una región CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72; una región CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64; una región CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53; una región CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54; y una región CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55;

(b) una región CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 73; una región CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 74; una región CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67; una región CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; una región CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57; y una región CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58; o

(c) una región CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 75; una región CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 76; una región CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70; una región CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59; una región CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60; y una región CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61.

2. El polinucleótido de la reivindicación 1, en el que la molécula de unión al antígeno comprende uno de:

(a) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5;

(b) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7; y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9; o

(c) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13,

en el que VH y VL están opcionalmente unidos por un enlazador.

3. El polinucleótido de la reivindicación 1 o 2, en el que el CAR comprende además un dominio transmembrana, en el que el dominio transmembrana es preferiblemente un dominio transmembrana de CD28, 4-1BB/CD137, CD8 alfa, CD4, CD19, CD3 épsilon, CD45, CD5, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, una cadena alfa de un receptor de células T, una cadena beta de un receptor de células T, una cadena zeta de un receptor de células T o cualquier combinación de los mismos.

4. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el CAR comprende además una región coestimuladora, en la que la región coestimuladora es preferiblemente una región de señalización de CD2, CD3 delta, CD3 épsilon, CD3 gamma, CD4, CD7, CD8 α , CD8 β , CD11a (ITGAL), CD11b (ITGAM), CD11c (ITGAX), CD11d (ITGAD), CD18 (ITGB2), CD19 (B4), CD27 (TNFRSF7), CD28, CD28T, CD29 (ITGB1), CD30 (TNFRSF8), CD40 (TNFRSF5), CD48 (SLAMF2), CD49a (ITGA1), CD49d (ITGA4), CD49f (ITGA6), CD66a (CEACAM1), CD66b (CEACAM8), CD66c (CEACAM6), CD66d (CEACAM3), CD66e (CEACAM5), CD69 (CLEC2), CD79A (cadena alfa asociada al complejo del receptor del antígeno de células B), CD79B (cadena beta asociada al complejo del receptor del antígeno de células B), CD84 (SLAMF5), CD96 (Tactile), CD100 (SEMA4D), CD103 (ITGAE), CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD158A (KIR2DL1), CD158B1 (KIR2DL2), CD158B2 (KIR2DL3), CD158C (KIR3DP1), CD158D (KIRDL4), CD158F1 (KIR2DL5A), CD158F2 (KIR2DL5B), CD158K (KIR3DL2), CD160 (BY55), CD162 (SELPLG), CD226 (DNAM1), CD229 (SLAMF3), CD244 (SLAMF4), CD247 (CD3-zeta), CD258 (LUZ), CD268 (BAFFR), CD270 (TNFSF14), CD272 (BTLA), CD276 (B7-H3), CD279 (PD-1), CD314 (NKG2D), CD319 (SLAMF7), CD335 (NK-p46), CD336 (NK-p44), CD337 (NK-p30), CD352 (SLAMF6), CD353 (SLAMF8), CD355 (CRTAM), CD357 (TNFRSF18), coestimulador de células T inducibles (ICOS), LFA-1 (CD11a / CD18), NKG2C, DAP-10, ICAM-1, NKp80 (KLRP1), IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alfa, LFA-1, SLAMF9, LAT, GADS (GrpL), SLP-76 (LCP2), PAG1/CBP, un ligando de CD83, receptor Fc gamma, molécula del MHC de clase 1, molécula del MHC de clase 2, una proteína receptora de TNF, una proteína inmunoglobulina, un receptor de citocina, una integrina, activar receptores de células NK, un receptor de ligando de Toll, y/o fragmentos o combinaciones de los mismos.

5. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el CAR comprende además un dominio de activación, en el que el dominio de activación es preferiblemente un dominio de CD3 zeta.

6. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el CAR comprende además un péptido guía, en el que el péptido guía preferiblemente comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la SEQ ID NO: 28.

7. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el polinucleótido se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49 y 51.
- 5 8. Un vector que comprende el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es preferiblemente un vector retroviral, un vector de ADN, un plásmido, un vector de ARN, un vector adenoviral, un vector asociado a adenovirus, un vector lentiviral, o cualquier combinación de los mismos.
- 10 9. Un CAR codificado por el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o el vector de la reivindicación 8, en el que el CAR preferiblemente comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 y 52.
- 15 10. Una célula que comprende el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, el vector de la reivindicación 8, el CAR de la reivindicación 9, o cualquier combinación de los mismos, en la que la célula es preferiblemente una célula T.
- 20 11. Una composición que comprende el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, el vector de la reivindicación 8, el CAR de la reivindicación 9, o la célula de la reivindicación 10.
- 25 12. Un método in vitro para producir una célula que expresa un CAR que comprende transducir una célula con el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en condiciones adecuadas, que comprende opcionalmente además aislar la célula.
- 30 13. Una célula que comprende el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, el vector de la reivindicación 8 o el CAR de la reivindicación 9 para su uso en un método de tratamiento de un cáncer induciendo una inmunidad contra un tumor.
- 35 14. El polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, el vector de la reivindicación 8, el CAR de la reivindicación 9, la célula de la reivindicación 10, o la composición de la reivindicación 11 para su uso en un método de tratamiento de un cáncer en un sujeto, en el que el cáncer es preferiblemente un cáncer hematológico.
- 40 15. El método de la reivindicación 14, en el que el cáncer es mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBC), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma folicular transformado, linfoma esplénico de la zona marginal (SMZL), leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda (ALL) (incluida la ALL no de células T), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de células T, uno o más de leucemia linfoide aguda de células B ("BALL"), leucemia linfoide aguda de células T ("TALL"), leucemia linfoide aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia prolinfocítica de células B, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, linfoma folicular de células pequeñas o células grandes, afecciones linfoproliferativas malignas, linfoma MALT, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, mielodisplasia y mielodisplasia y síndrome mielodisplásico, linfoma plasmoblástico, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides, macroglobulinemia de Waldenstrom, un trastorno proliferativo de células plasmáticas (por ejemplo, mieloma asintomático (mieloma múltiple latente o mieloma indolente), gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), plasmacitomas (por ejemplo, discrasias de células plasmáticas, mieloma solitario, plasmacitoma solitario, plasmacitoma extramedular, y plasmacitoma múltiple),
- 45 amiloidosis de cadena ligera amiloide sistémica, síndrome POEMS (también conocido como síndrome de Crow-Fukase, enfermedad de Takatsuki, y síndrome PEP).

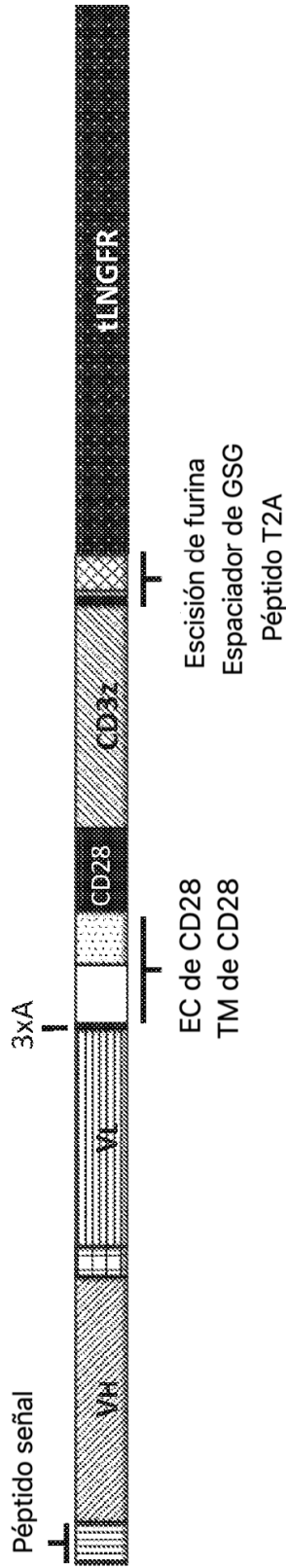


Figura 1A

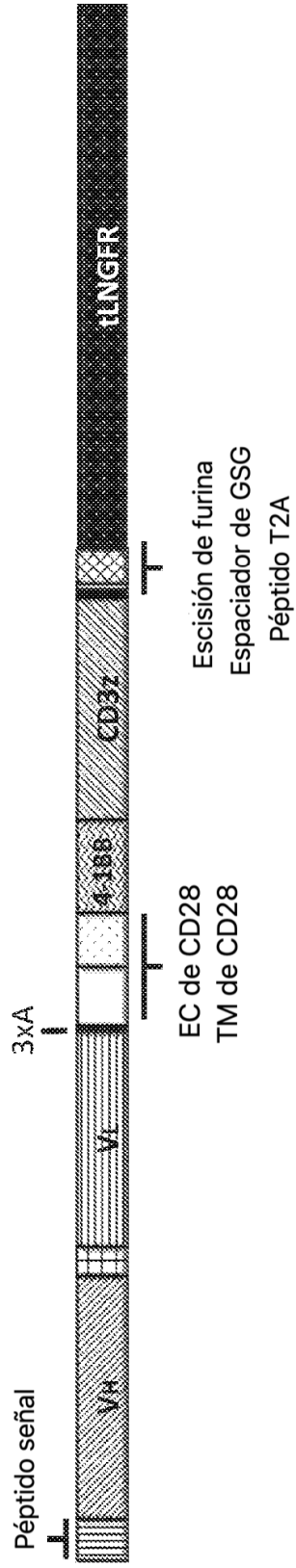


Figura 1B

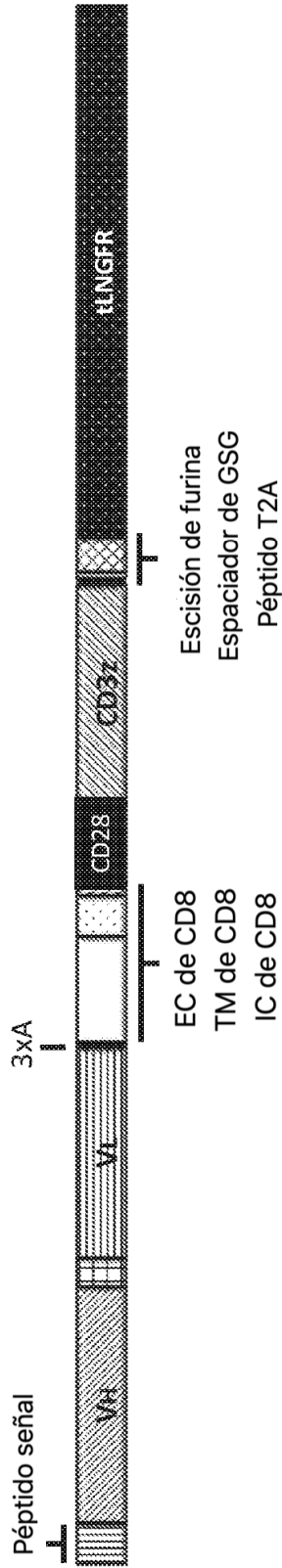


Figura 1C

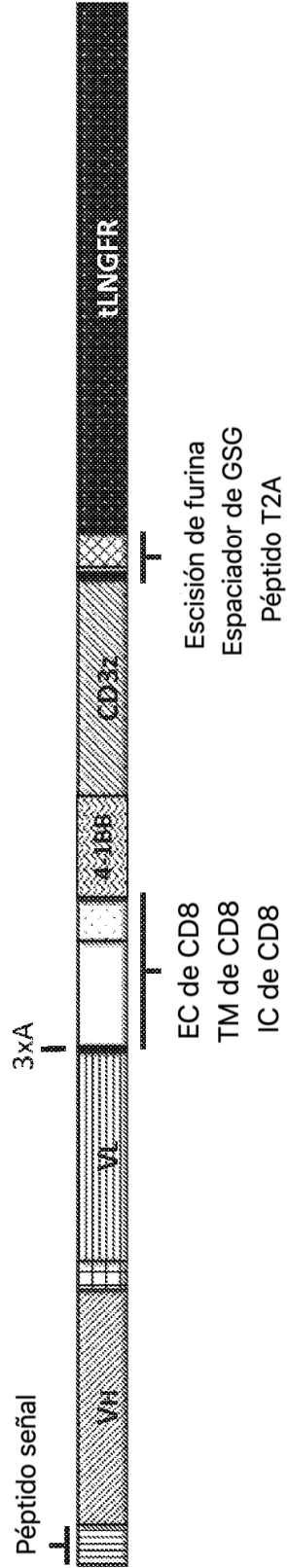


Figura 1D

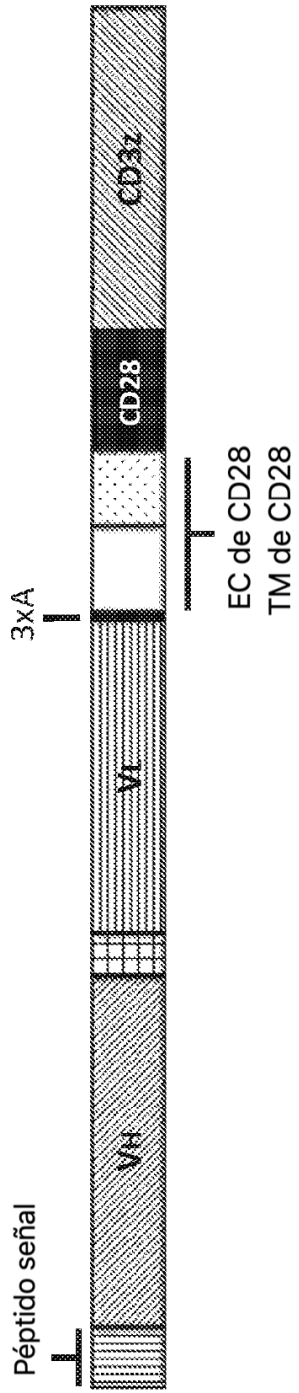


Figura 1E

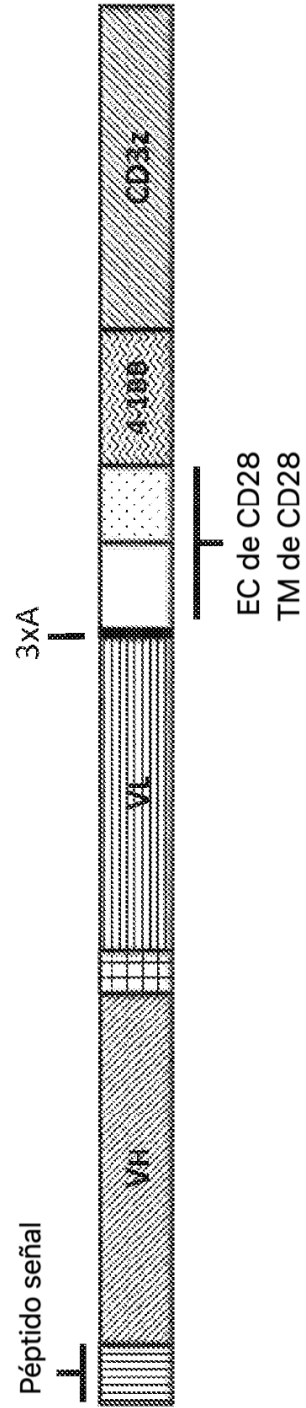


Figura 1F

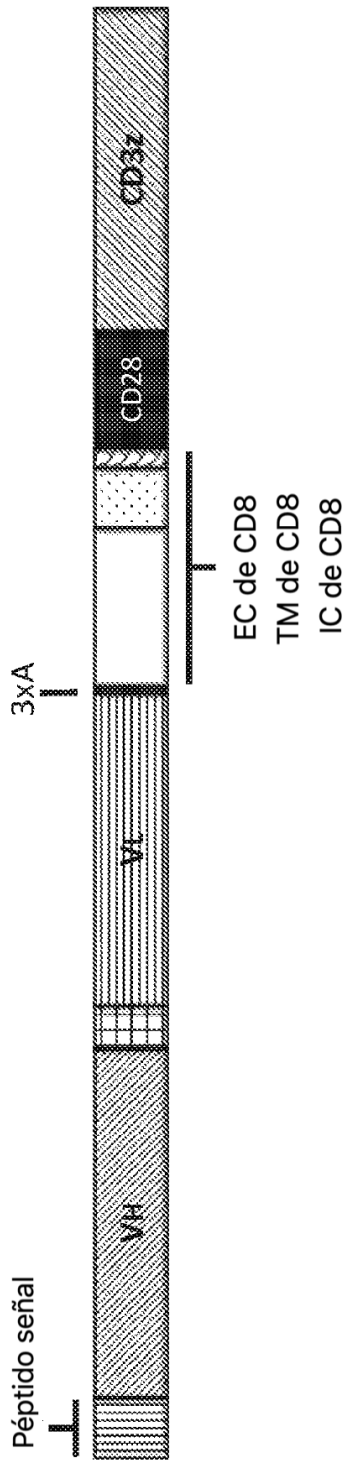


Figura 1G

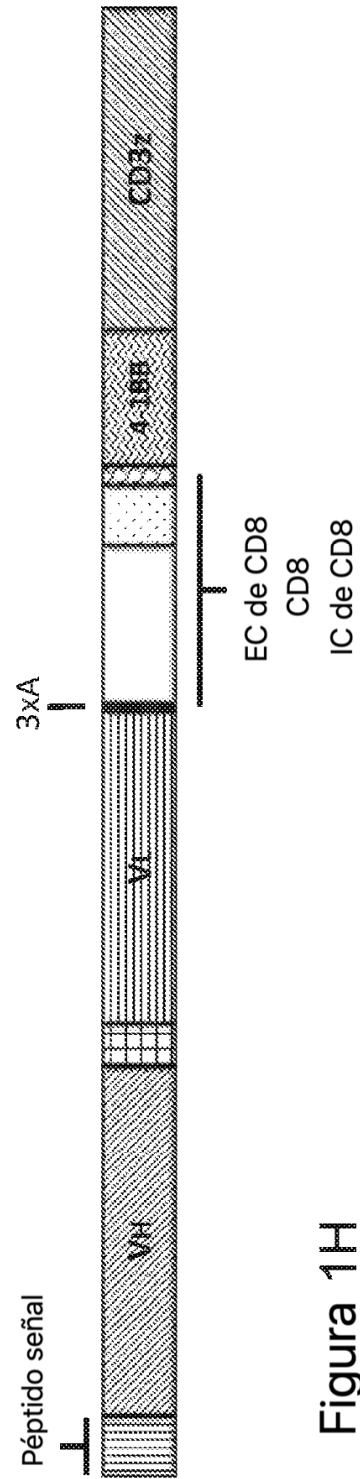


Figura 1H

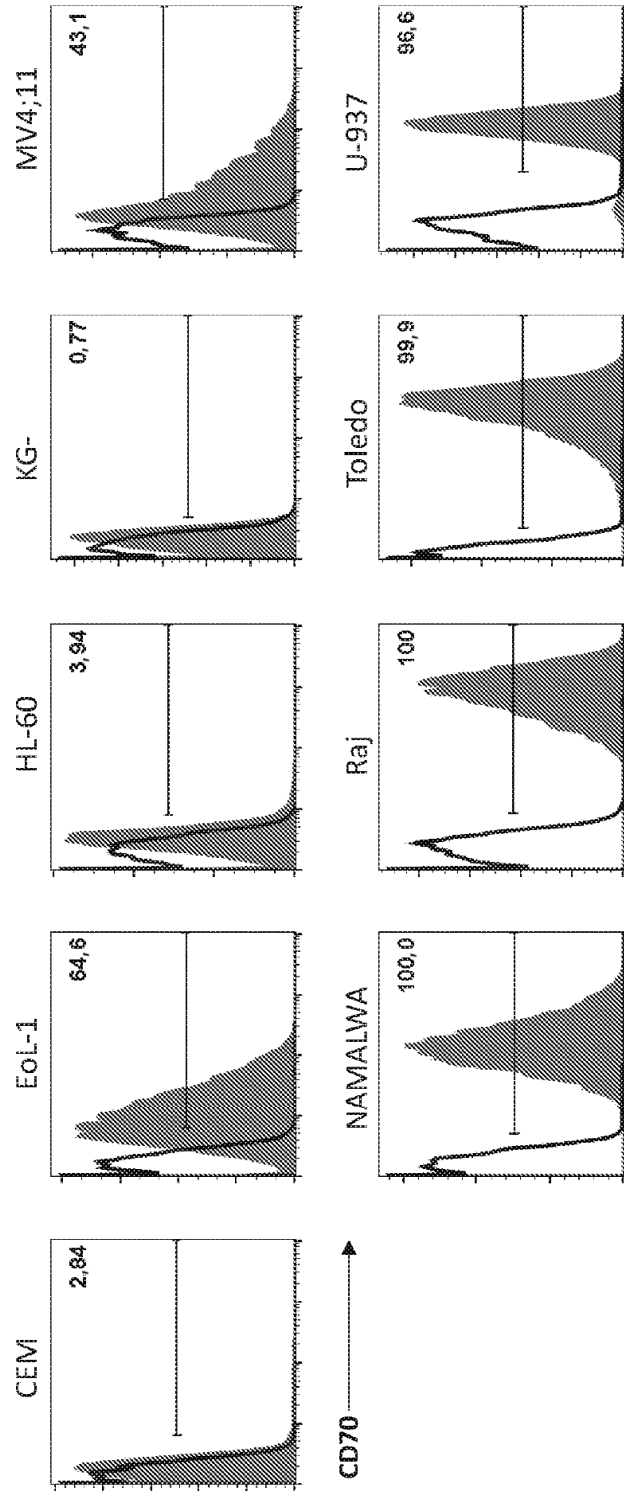


Figura 2

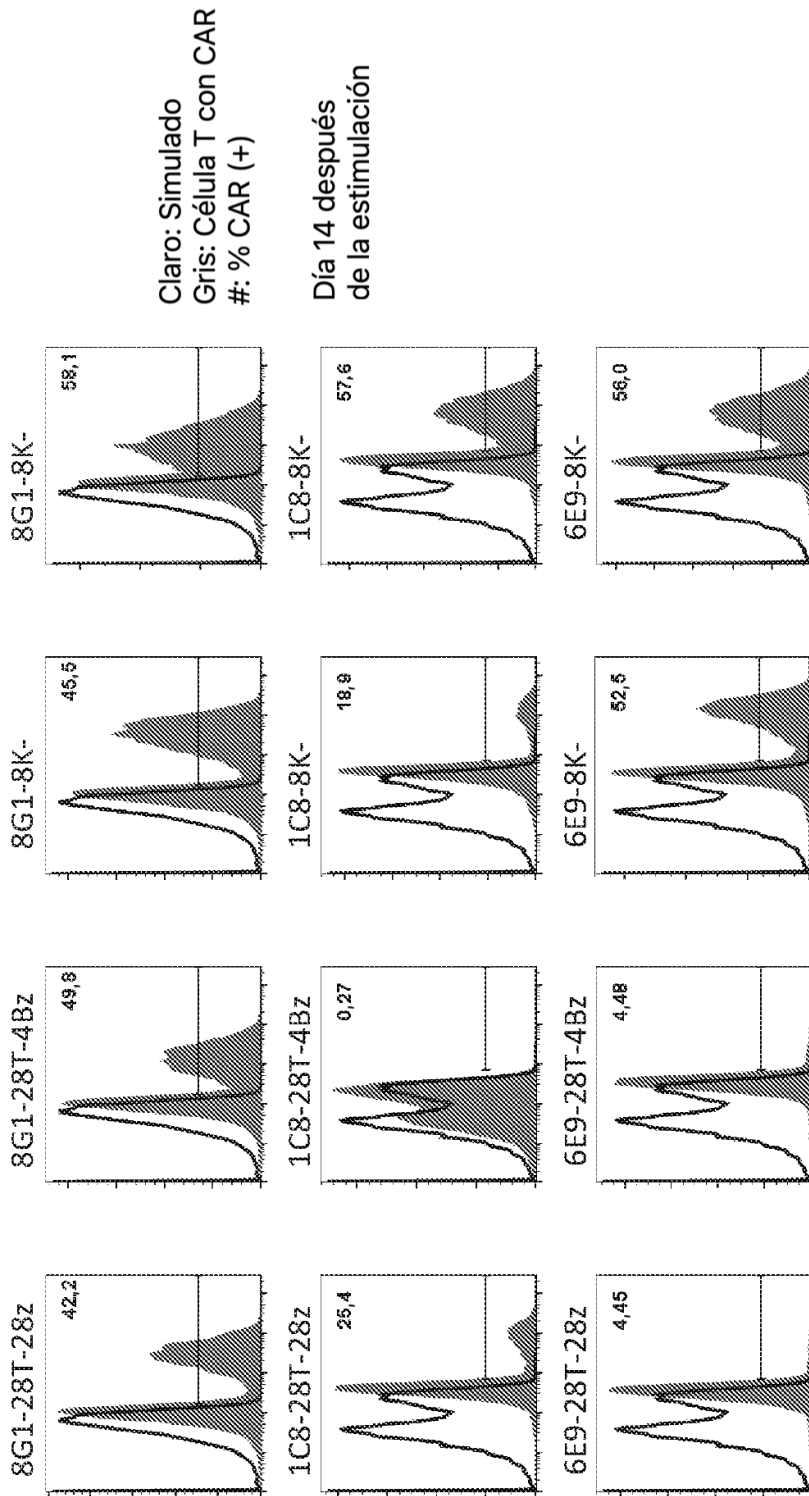


Figura 3A

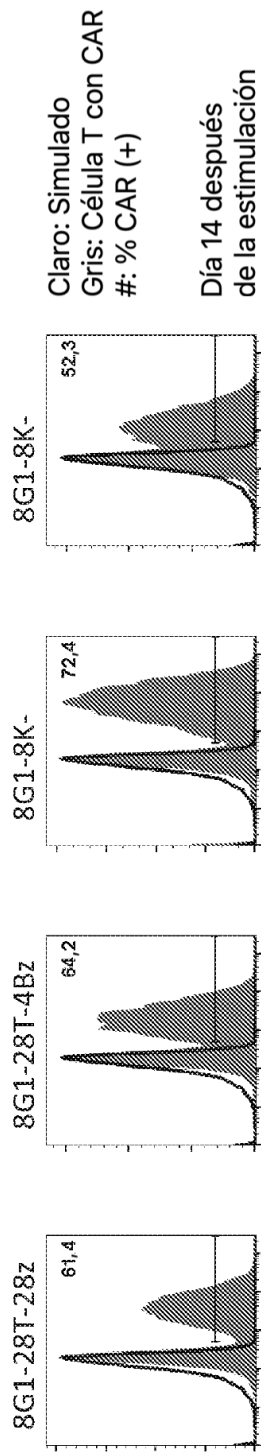


Figura 3B

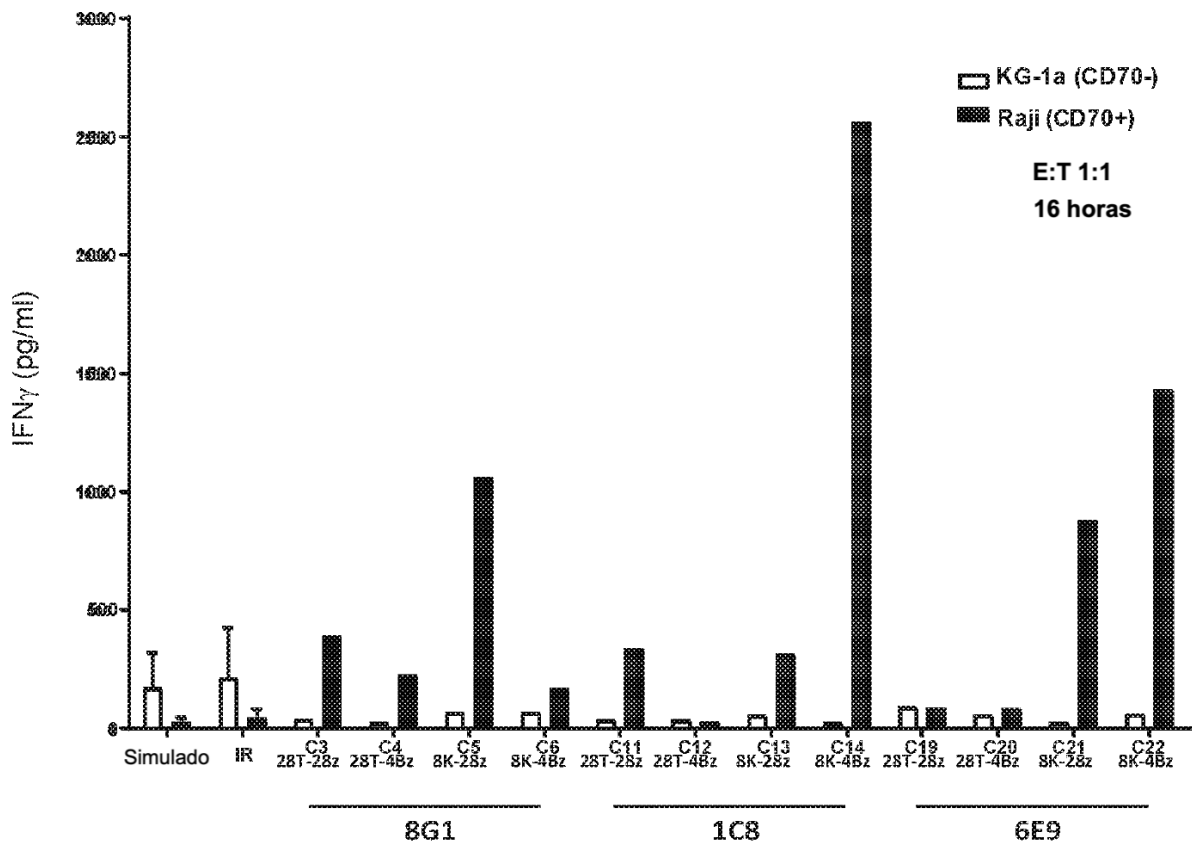
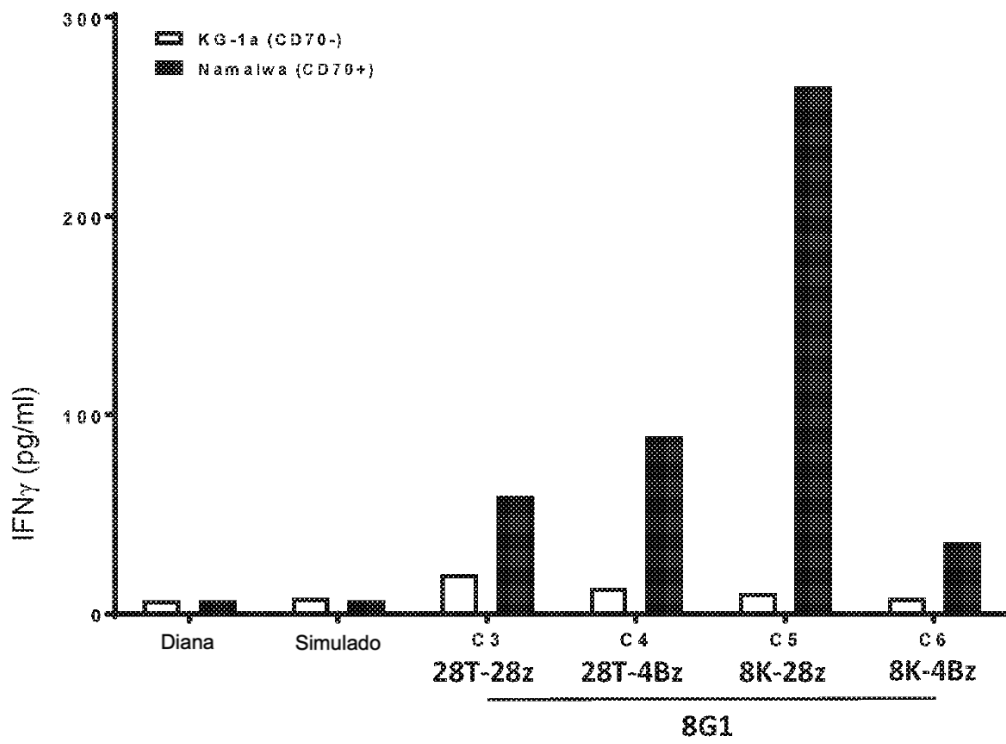


Figura 4A



E:T 1:1
16 horas

Figura 4B

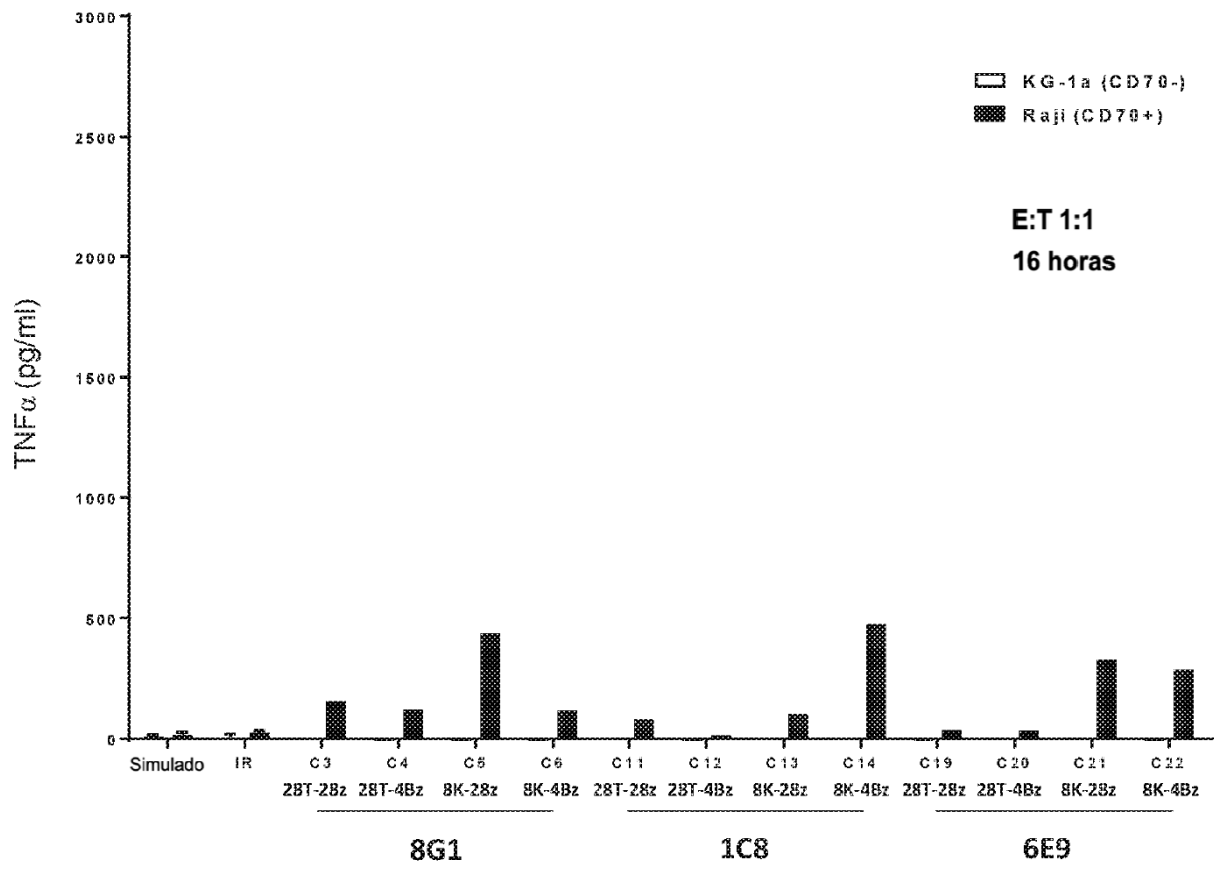


Figura 4C

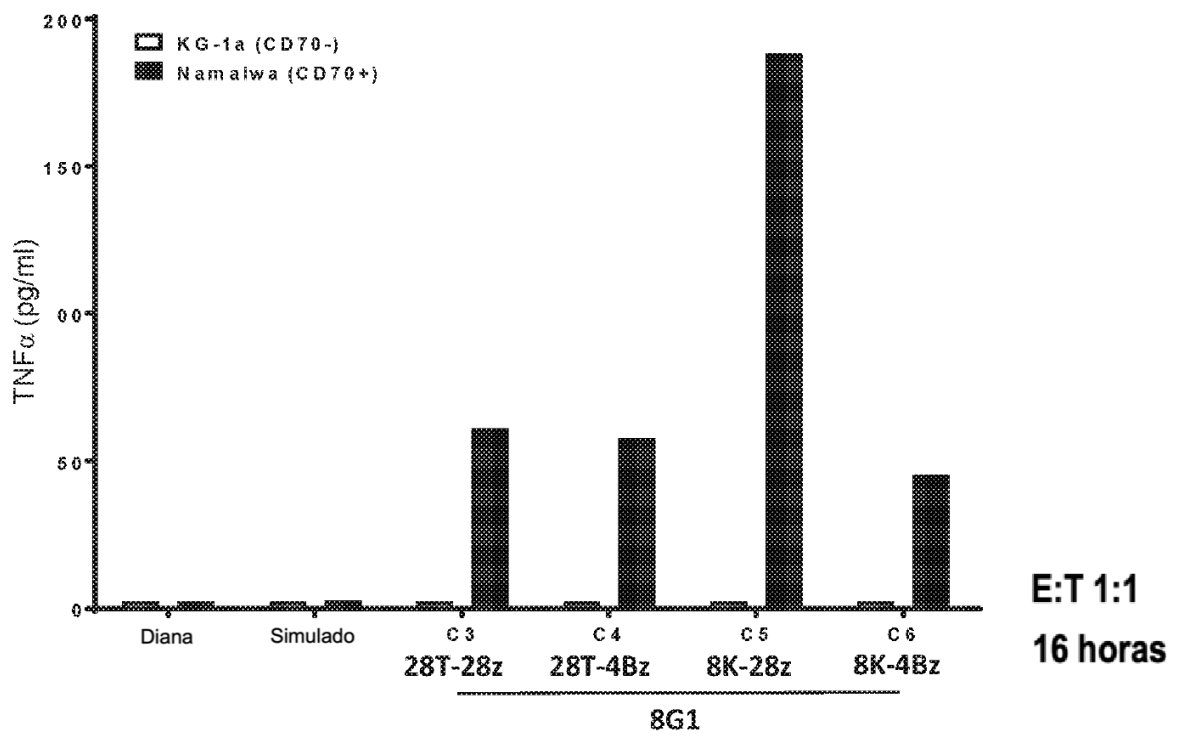


Figura 4D

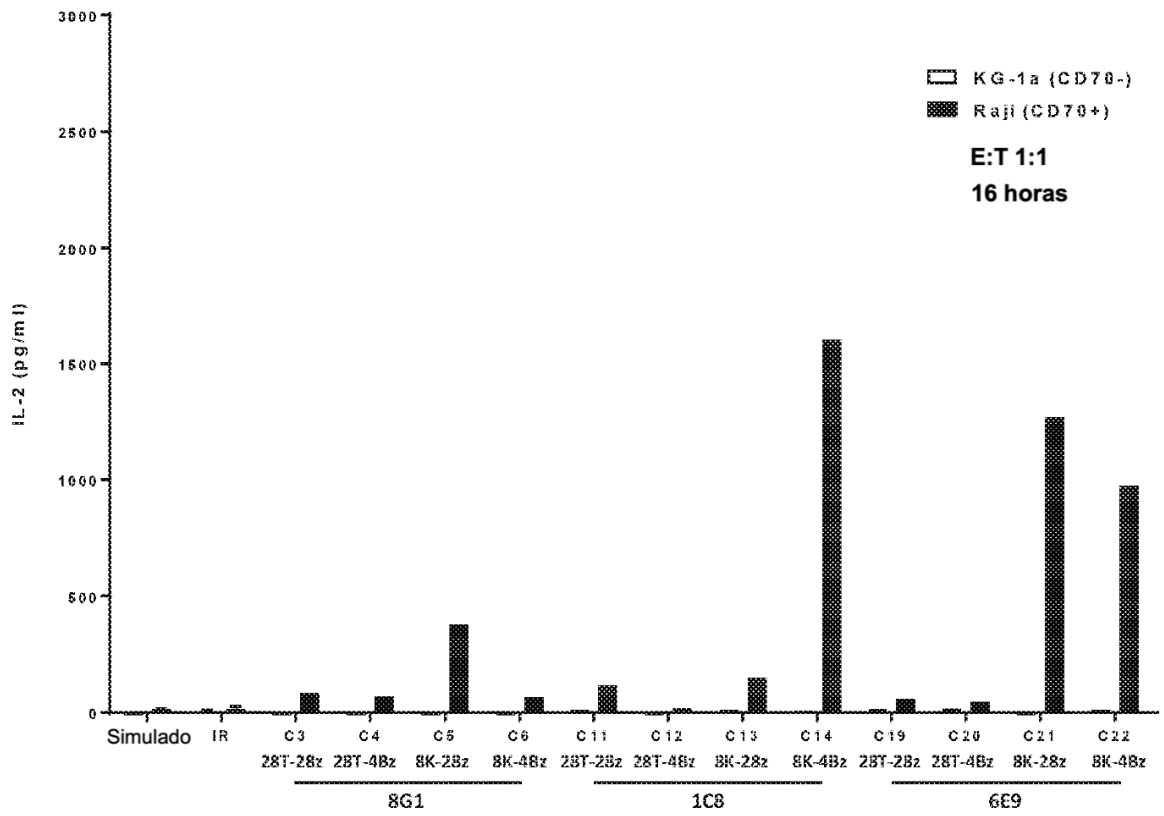


Figura 4E

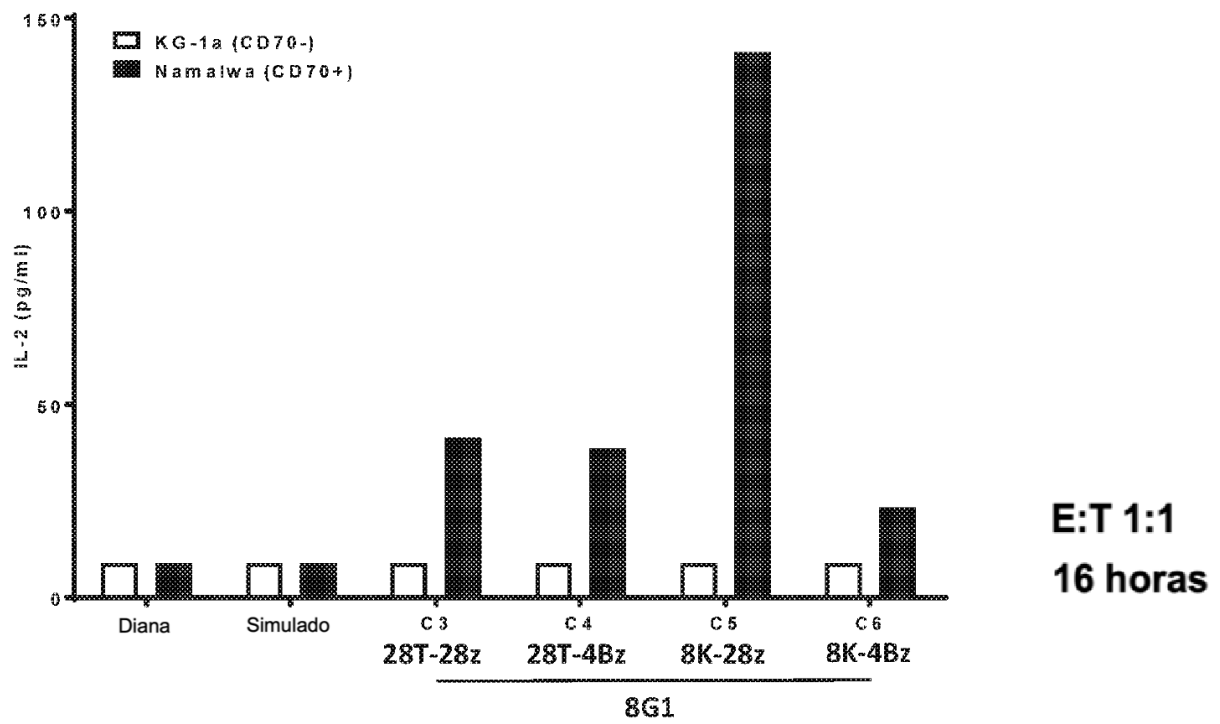


Figura 4F

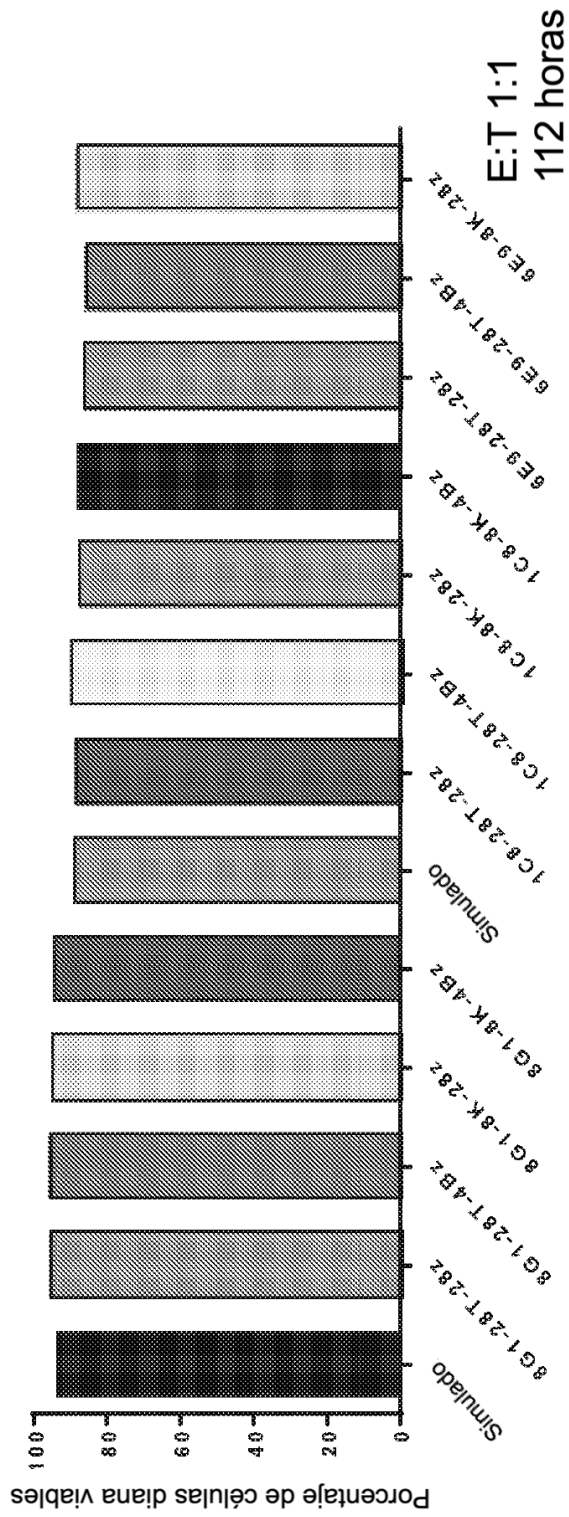


Figura 5A

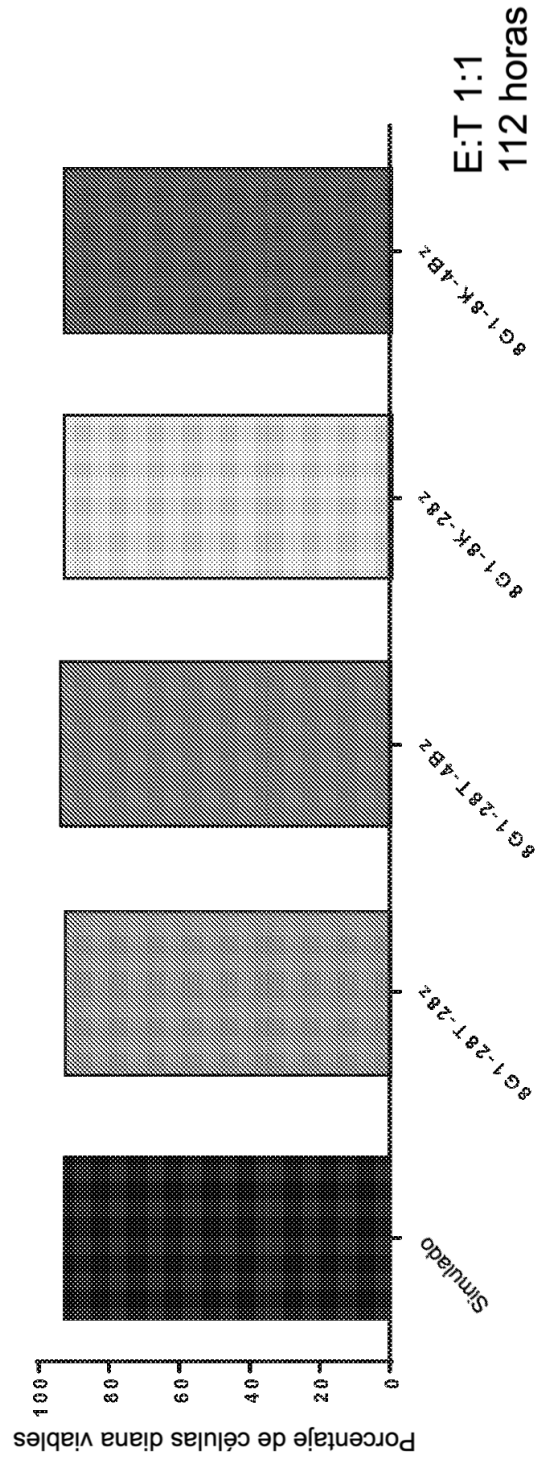


Figura 5B

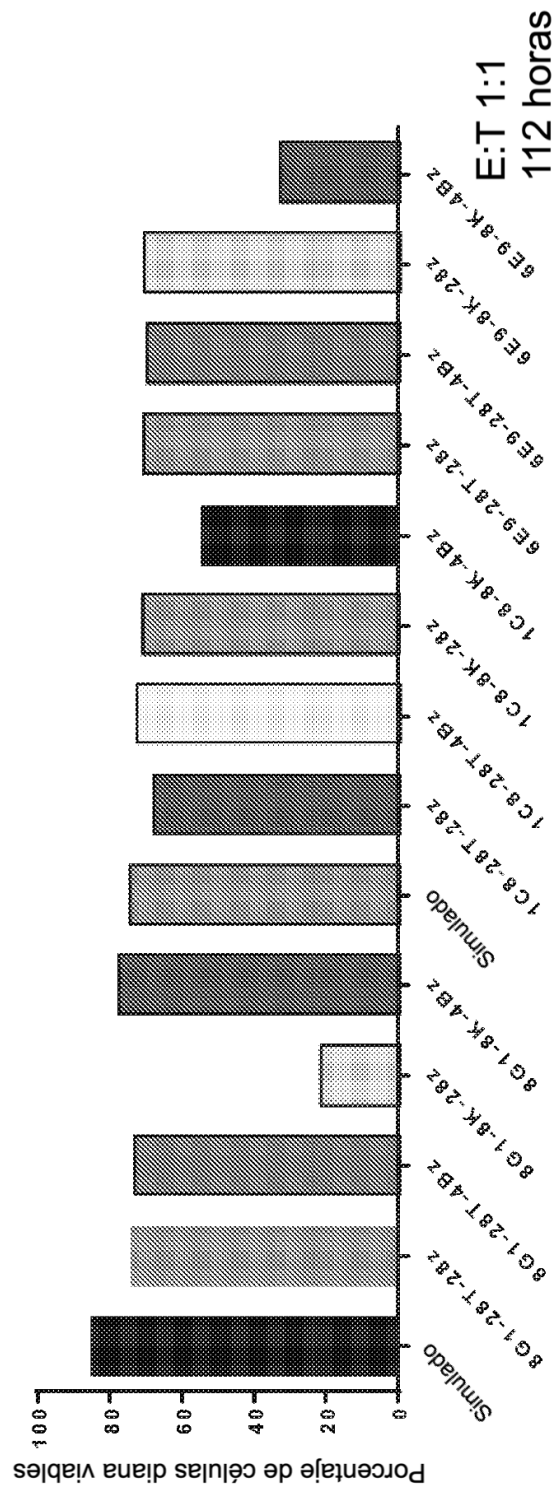


Figura 5C

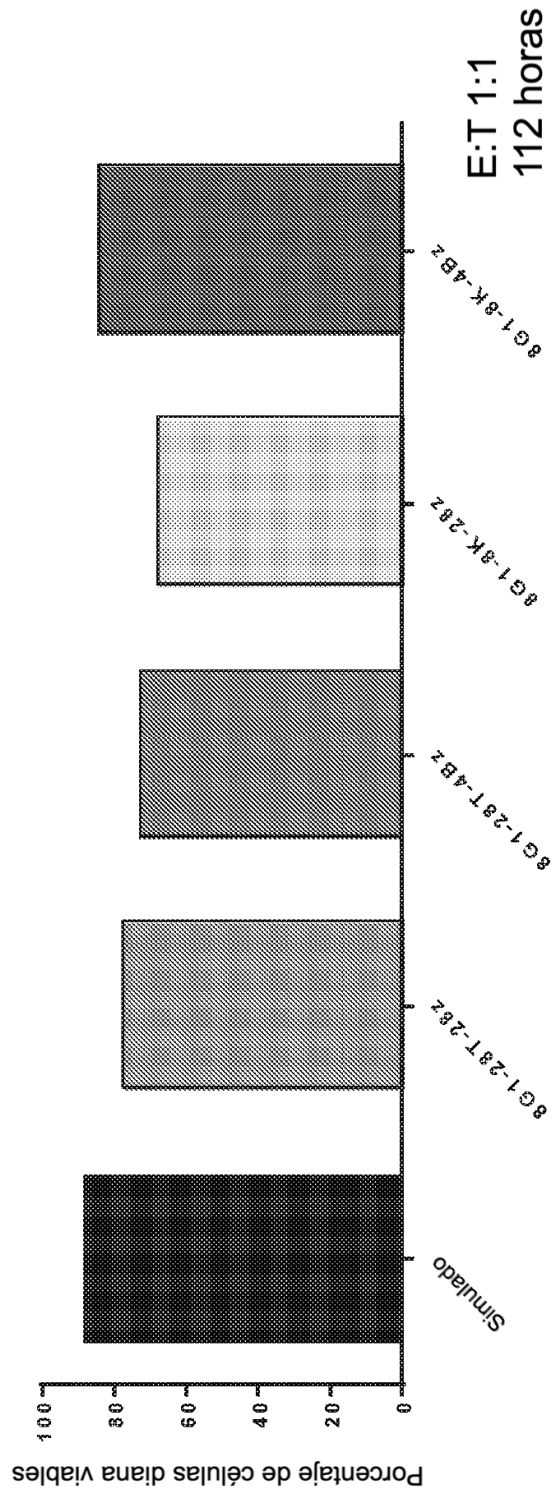


Figura 5D

Secuencia	CDR1	Seq ID	CDR2	Seq ID	CDR3	Seq ID
8G1_VL	RASQSLRRIYLA	53	DVFDRAT	54	QQYSDSPFT	55
1C8_VL	RASQFIGRYFN	56	AESSLQS	57	QQSYSTPFT	58
6E9_VL	SGSSSNIGTNTVN	59	INNQRPS	60	ATWDDSLNGPVV	61
8G1_VH	SYGMH	62	VTWYDGSNKYYGDSVKG	63	DLLRGVKGYAMDV	64
1C8_VH	SGGYYWS	65	YIFYSGSTDYNPSLKS	66	SGYSYALFDH	67
6E9_VH	SYYLH	68	IVDPSGGSTSYDQKFQG	69	DYGDYVFDY	70

Tabla 1. Tabla de CDR (Kabat)

Secuencia	CDR1	Seq ID	CDR2	Seq ID	CDR3	Seq ID
8G1_VL	RASQSLRRIYLA	53	DVFDRAT	54	QQYSDSPFT	55
1C8_VL	RASQFIGRYFN	56	AESSLQS	57	QQSYSTPFT	58
6E9_VL	SGSSSNIGTNTVN	59	INNQRPS	60	ATWDDSLNGPVV	61
8G1_VH	GFTFSSY	71	WYDGSN	72	DLLRGVKGYAMDV	64
1C8_VH	GDSIISGGY	73	FYSGS	74	SGYSYALFDH	67
6E9_VH	GYTFTSY	75	DPSGGS	76	DYGDYVFDY	70

Tabla 2. Tabla de CDR (Chotia)

Secuencia	CDR1	Seq ID	CDR2	Seq ID	CDR3	Seq ID
8G1_VL	RASQSLRRIYLA	53	DVFDRAT	54	QQYSDSPFT	55
1C8_VL	RASQFIGRYFN	56	AESSLQS	57	QQSYSTPFT	58
6E9_VL	SGSSSNIGTNTVN	59	INNQRPS	60	ATWDDSLNGPVV	61
8G1_VH	GFTFSSYGMH	77	VTWYDGSNKYYGDSVKG	63	DLLRGVKGYAMDV	64
1C8_VH	GDSIISGGYYWS	78	YIFYSGSTDYNPSLKS	66	SGYSYALFDH	67
6E9_VH	GYTFTSYLH	79	IVDPSGGSTSYDQKFQG	69	DYGDYVFDY	70

Tabla 3. Tabla de CDR (IMGT)

Figura 6

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
2	8G1 VH	CAAGAGCAGCTGGTTGAGTCTGGGGGCGGCTCGTCCAACCCGGCCGGAGTCTGAGGTTGTCCTG CGCTGCAAGCGGATTTACATTTTCATCTTACGGCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAAAG GCTGGAGTGGGTCGGGTGACTTGGTACGACGGCTCCAATAAGTATTATGGGATTCGGTGAAG GTCGATTACAATTAGCAGGGATAACTCCAAAAACACACTGTATCTCCAAATGAACCTCCTTGAGGGC CGAGGACACGGCCGCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTAAAGGGATATGCTATGGA CGTGTGGGTCAGGGGACCACAGTTACTGTCAATTCA
3	8G1 VH	QEQLVESGGGVVQPGRSIRLSCAASGFTFSSYGMHWRQAPGKLEWVAVTWYDGSNKYYGDSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRRAEDTAVYYCARDLLRGVKGYAMIDVWGQGTITVTVSS
62	8G1 VH CDR1 (Kabat)	SYGMH
63	8G1 VH CDR2 (Kabat)	VTWYDGSNKYYGDSVKG
64	8G1 VH CDR3 (Kabat)	DLLRGVKGYAMDV
71	8G1 VH CDR1 (Chothia)	GFTFSSY
72	8G1 VH CDR2 (Chothia)	WYDGSN
64	8G1 VH CDR3 (Chothia)	DLLRGVKGYAMDV
77	8G1 VH CDR1 (IGMT)	GFTFSSYGMH
63	8G1 VH CDR2 (IGMT)	VTWYDGSNKYYGDSVKG
64	8G1 VH CDR3 (IGMT)	DLLRGVKGYAMDV

Figura 7A

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
4	8G1 VL	GAAATCGTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCCGGAGAGCCACTTTGAGCT GCCGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCATTTATTTGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCCAGGCCG CCAGGCTGCTGATATACGATGTTCCGATAGGGCCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGG GGTCCGGGACTGACTCACCCCTCACTATACGACTCGAGCCGAAAGACTTCGCAGTTTATTATTG CCAGCAGTACTCCGACTCCCATTCACCTTCGGCCCTGTACCAAAGTGGATATTAACGG EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLRRIYLAWYQQKPGQAPRLLIYDVFDRATGIPDRFSGGGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYQCQQYSDSPFTFGPGTKVDIKR
5	8G1 VL	RASQSLRRIYLA
53	8G1 VL CDR1 (Kabat)	DVFD RAT
54	8G1 VL CDR2 (Kabat)	QQYSDSPFT
55	8G1 VL CDR3 (Kabat)	RASQSLRRIYLA
53	8G1 VL CDR1 (Chothia)	DVFD RAT
54	8G1 VL CDR2 (Chothia)	QQYSDSPFT
55	8G1 VL CDR3 (Chothia)	RASQSLRRIYLA
53	8G1 VL CDR1 (IGMT)	DVFD RAT
54	8G1 VL CDR2 (IGMT)	QQYSDSPFT
55	8G1 VL CDR3 (IGMT)	RASQSLRRIYLA

Figura 7B

SEQ.ID NO	Descripción	Secuencia
6	1C8 VH	CAGGTGCAGCTCAAGAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAGACACTGCCCTGACCTGC ACCGTCTCCGGCGACTCTATCATTTACAGCGGCTACTATTGGTCTGGATTAGACAACATCCGGGAA AGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTCTACAGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCAAGAG CCGGTTACCAATTTCAAGTGGATACTTCAAAAAACCAGTTTAGCCTGAAGCTGCTTCTGTAAACAGCTG CTGACACAGCCGTGACTATTGCCAGGAGGGGCTACAGCTATGCCCTGTTTGACCACTGGGGGGC AAGGCACTCTGTGACGGGTCAAGT
7	1C8 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSIISGGYYSWIRQHPGKGLEWIGYIFYSGSTDYNPSLKSRTVTI SVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCARSGYSYALFDHWGGQTLTVSS
65	1C8 VH CDR1 (Kabat)	SGGYYS
66	1C8 VH CDR2 (Kabat)	YIFYSGSTDYNPSLKS
67	1C8 VH CDR3 (Kabat)	SGYSYALFDH
73	1C8 VH CDR1 (Chothia)	GDSIISGGY
74	1C8 VH CDR2 (Chothia)	FYSGS
67	1C8 VH CDR3 (Chothia)	SGYSYALFDH
78	1C8 VH CDR1 (IGMT)	GDSIISGGYYS
66	1C8 VH CDR2 (IGMT)	YIFYSGSTDYNPSLKS
67	1C8 VH CDR3 (IGMT)	SGYSYALFDH

Figura 7C

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
8	1C8 VL	GACATTCAAATGAGCGAGTCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGTCGGCGACCAGTGACCATCAGCTGCCGAGCATCCCAGTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAGTCTTGATCTACGCTGAGAGCAGTCTGCAATCCGGCGTACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGGCA GCGGAACCGAGTTCACCCCTGACAATTAGCTCCTTGACGCCGAGGATTTGCTCGCTATTACTGTCA ACAGAGTTATTCAAACCCCTTTTACATTCGGACAGGAACTAAAAGTTGAAATTAAGAGG
9	1C8 VL	DIQMTQPSSLSASVGDRTISCRASQFIGRYFNWYQQPGKAPKVLIIAESSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLISSLQPEDFARYYCOQSYSTPFTFGQGTKEIKR
56	1C8 VL CDR1 (Kabat)	RASQFIGRYFN
57	1C8 VL CDR2 (Kabat)	AESSLQS
58	1C8 VL CDR3 (Kabat)	QQSYSTPFT
56	1C8 VL CDR1 (Chothia)	RASQFIGRYFN
57	1C8 VL CDR2 (Chothia)	AESSLQS
58	1C8 VL CDR3 (Chothia)	QQSYSTPFT
56	1C8 VL CDR1 (IGMT)	RASQFIGRYFN
57	1C8 VL CDR2 (IGMT)	AESSLQS
58	1C8 VL CDR3 (IGMT)	QQSYSTPFT

Figura 7D

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
10	6E9 VH	CAGGTACACCTGGTGCAGAGCGGGGGGAGGTCAAGAAACCGGGGGCATCCGTACCGGTGAGCT GCAAGCCCTCCGGATACACTTTACTTCTTACTATCTGCATTGGTCAGGCAGCCCGGGTCAGGG ACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCAAGGGGAGGAGTACGTATATGATCAGAAAGTTTCAAG GTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTACCGTCTACATGGAGCTCAGTAGTCTGCCGA GCGAAGACACCGCAGTCTACTACTGCGCACGCGATTATGGAGACTATGTCTTTGACTATTGGGGGC AGGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAGC
11	6E9 VH	QVHLVQSGAEVKKPGASVRSCKASGYTFTSYLHWVRQAPGQGLEWMGIVDPSGGSTSYDQKFKQGR FTMTRDTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARDYGDYVFDYWGQGLTVTVSS
68	6E9 VH CDR1 (Kabat)	SYLH
69	6E9 VH CDR2 (Kabat)	IVDPSGGSTSYDQKFKQG
70	6E9 VH CDR3 (Kabat)	DYGDYVFDY
75	6E9 VH CDR1 (Chothia)	GYTFTSY
76	6E9 VH CDR2 (Chothia)	DPSGGG
70	6E9 VH CDR3 (Chothia)	DYGDYVFDY
79	6E9 VH CDR1 (IGMT)	GYTFTSYLH
69	6E9 VH CDR2 (IGMT)	IVDPSGGSTSYDQKFKQG
70	6E9 VH CDR3 (IGMT)	DYGDYVFDY

Figura 7E

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
12	6E9 VL	CAAAAGCGTACTGACACAGCCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCGGCCAAAGGGTTACAATCAGCTGC TCTGGCAGCTCCAGTAAACATAGGTACCAACACACGGTGAACCTGGTACCAGCAGTTGCCTGGCACAGCG CCTCAGCTGCTCATCTATATCAACAATCAGCGGCCAAGTGGCGTCCCGATAGATTCTCAGGCTCAA AGAGCGGAACAGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCTTCAATCCGAAGACGAAGCCCGATTACTATT GTGGCACCTGGGACGATAGCCTGAACGGCCCCCGTGGCGGCGGGACGAAACTGACAGTGTG GGC
13	6E9 VL	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIQTNTVNWYQQLPGTAPQLLIYINQRPSGVPDRFSGSKSGT SASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSLNGPVVGGGKLTVLG
59	6E9 VL CDR1 (Kabat)	SGSSSNIQTNTVN
60	6E9 VL CDR2 (Kabat)	INNQRPS
61	6E9 VL CDR3 (Kabat)	ATWDDSLNGPVV
59	6E9 VL CDR1 (Chothia)	SGSSSNIQTNTVN
60	6E9 VL CDR2 (Chothia)	INNQRPS
61	6E9 VL CDR3 (Chothia)	ATWDDSLNGPVV
59	6E9 VL CDR1 (IGMT)	SGSSSNIQTNTVN
60	6E9 VL CDR2 (IGMT)	INNQRPS
61	6E9 VL CDR3 (IGMT)	ATWDDSLNGPVV

Figura 7F

Secuencia de Codificación de 8G1.1_C28T_28z

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAAGAGCAGCTGG
TTGAGTCTGGGGGCGGCGTCCGCAACCCGGCCGGAGTCTGAGGTTGTCTGCGCTGCAAGCGGATTTACATTTT
CATCTTACGGCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTCGCGGTGACTTGGTACGAC
GGCTCCAATAAGTATTATGGGGATTCCGTGAAAGGTCGATTACAAATTAGCAGGGATAACTCCAAAAACACTG
TATCTCCAAATGAACTCCTTGAGGGCCGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTA
AAGGGATATGCTATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCACAGTTACTGTGAGTTCAGGTGGCGGTGGCAGTGGCGG
CGGGGGAAGTGGAGGCGGGGGCTCTGAAATCGTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCCGGAG
AGCGAGCCACTTTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCAGTACCTAGACGCATTTATTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAG
GCCAGGCGCCAGGCTGCTGATATACGATGTGTTGATAGGGCCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGGG
GGTCCGGGACTGACTTACCCTCACTATATCAGACTCGAGCCCCGAAGACTTCGCAGTTTATTATTGCCAGCAGTA
CTCCGACTCCCCATTCACCTTCGGCCCTGGTACCAAAGTGGATATTAACGGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAG
TCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATT
CTGGGTGTTGGTTCGTAGTGGGTGGAGTCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGG
TTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAA
ACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGAT
GCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGT
TTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCT
ATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGG
AAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGC
CCTGCCACCTAGG (Seq. ID No. 29)

Secuencia de Aminoácidos de 8G1.1_C28T_28z

MALPVTALLLPLALLHAARPQEQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVTWYDG
SNKYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLRGVKGYAMDVWVGQTTVTVSSGGGGSSGGG
SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLRRIYLAWYQQKPGQAPRLLIYDVFDRATGIPDRFSGGSGTDFLT
ISRLEPEDFAVYYCQYSDSPFTFGPGTKVDIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVWVGGVLCY
SLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL
NLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRKGHDGLYQGLSTATKDT
YDALHMQALPPR (Seq. ID No. 30)

Figura 8A

Secuencia de Codificación de 8G1.1_C28T_48z

TGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAAGAGCAGCTGGT
 TGAGTCTGGGGGCGGCGTCTGCCAACCCGGCCGGAGTCTGAGGTTGTCCTGCGCTGCAAGCGGATTTACATTTTC
 ATCTTACGGCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTCGCGGTGACTTGGTACGACG
 GCTCCAATAAGTATTATGGGGATTCCGTGAAAGGTCGATTACAATTAGCAGGGATAACTCCAAAAACACTGT
 ATCTCCAAATGAAGTCTTTGAGGGCCGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTAA
 AGGGATATGCTATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCACAGTACTGTGAGTTCAGGTGGCGGTGGCAGTGGCGGC
 GGGGGAAGTGGAGGCGGGGGCTCTGAAATCGTTCTACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCCGAGA
 GCGAGCCACTTTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCATTTATTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGG
 CCAGGCGCCCAGGCTGCTGATATACGATGTGTTGATAGGGCCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGGGG
 GTCCGGGACTGACTTCACCCTCACTATATCAGACTCGAGCCCGAAGACTTCGCAGTTTATTATTGCCAGCAGTACT
 CCGACTCCCCATTCACCTTCGGCCCTGGTACCAAAGTGGATATTAACCGGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTC
 AAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCTGGTCCATCCAAGCCATTCT
 GGGTGTGGTTCGATGAGTGGGTGGAGTCTCGCTTGTACTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT
 CGCTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAA
 ACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGAAGGGTGA
 AGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGAC
 GCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAA
 AAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAA
 AGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTAT
 GACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (Seq. ID No. 31)

Secuencia de Aminoácidos de 8G1.1_C28T_48z

MALPVTALLLPLALLLHAARPQEQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVTWYDG
 SNKYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLRGVKGYAMDVWGQTTVTVSSGGGSGGGG
 SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLRRIYLAWYQQKPGQAPRLLIYDVFDRATGIPDRFSGGSGTDFTLT
 ISRLEPEDFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVDIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVWLTVVGGVLACY
 SLLVTVAFIIFWVRFVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPSEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ
 LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDLGGLST
 ATKDTYDALHMQALPPR (Seq ID No. 32)

Figura 8B

Secuencia de Codificación de 8G1.1_C8K_28z

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAAGAGCAGCTGG
TTGAGTCTGGGGGCGGGCGTCCAAACCCGGCCGGAGTCTGAGGTTGCTCCTGCGCTGCAAGCGGATTTACATTTT
CATCTTACGGCATGCACTGGGTTAGGCAGGCTCCTGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTGCGGGTGACTTGGTACGAC
GGCTCCAATAAGTATTATGGGGATTCCGTGAAAAGTTCGATTACAATTAGCAGGGATAACTCCAAAAACACTG
TATCTCAAATGAAGTCCCTGAGGGCCGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTGCAAGAGACCTCCTCCGGGGCGTA
AAGGGATATGCtATGGACGTGTGGGGTCAGGGGACCACAGTTACTGTCAAGTTCAGGTGGCGGTGGCAGTGGCGG
CGGGGGAAGTGGAGGCGGGGGCTCTGAAATCGTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCCGGAG
AGCGAGCCACTTTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCACTTAGACGCATTTATTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAG
GCCAGGCGCCAGGCTGCTGATATACGATGTGTTTCGATAGGGCCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGGG
GGTCCGGGACTGACTTCACCTCACTATATCACGACTCGAGCCCGAAGACTTCGCAGTTTATTATTGCCAGCAGTA
CTCCGACTCCCCATTACCTTCGGCCCTGGTACCAAAGTGGATATTAACGGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTC
TGCCCGCGAAACCCACAACCTACCCCGCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCT
CTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCGGGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATT
TATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACA
GAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAA
GGAAACTACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGC
AGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATG
ACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCGAGGAGGG
TCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAA
GGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGC
AAGCCCTGCCACCTAGG (Seq. ID No. 33)

Secuencia de Aminoácidos de 8G1.1_C8K_28z

MALPVTALLLPLALLLHAARPQEQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVTWYDG
SNKYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLRGVKGYAMDVWVGQTTVTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLRRIYLAWYQQKPGQAPRLLIYDVFDRTATGIPDRFSGGGSGTDFLT
ISRLEPEDFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVDIKRAAAFVPLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA
VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYR
SRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (Seq. ID No. 34)

Figura 8C

Secuencia de Codificación de 8G1.1_C8K_4Bz

GTTCTCACTCAGTCTCCGGGCACACTGTCCCTCAGCCCCGGAGAGCGAGCCACTTTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGT
CACTTAGACGCATTTATTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGCCAGGCGCCAGGCTGCTGATATACGATGTGTT
CGATAGGGCCACGGGTATCCCCGATAGGTTCTCTGGCGGGGGTCCGGGACTGACTTCACCCTCACTATATCACG
ACTCGAGCCCGAAGACTTCGCAGTTTATTATTGCCAGCAGTACTCCGACTCCCCATTACCTTCGGCCCTGGTACCA
AAGTGGATATTAACGGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTCTGCCCGCGAAACCCACAACACTACCCCCGCCCTCG
GCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCGCGGCAGGC
GGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGG
GTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAA
AAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCT
GCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACCTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCG
TATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAA
GCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCAGGAGGGTCTCTATAATGAG
CTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGC
ACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACC
TAGG (Seq ID No. 35)

Secuencia de Aminoácidos de 8G1.1_C8K_4Bz

MALPVTALLLPLALLLHAARPQEQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWWVRQAPGKGLEWVAVTWYDG
SNKYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLRGVKGYAMDVWVGQTTVTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQLRRIYLAWYQQKPGQAPRLLIYDVFDRATGIPDRFSGGGSGTDFTLT
ISRLEPEDFAVYYCQQYSDSPFTFGPGTKVDIKRAAAFVPLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA
VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVTLYCNHRNRFVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE
GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY
SEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (Seq. ID No. 36)

Figura 8D

Secuencia de Codificación de 1C8.1.001_C28T_28z

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCGCAGGTGCAGCTCC
AAGAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAGACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTATCAT
TTCAGGCGGCTACTATTGGTCTGGATTAGACAACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTCTAC
AGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCAAGAGCCGCGTTACCATTTCAGTGGATACTTCAAAAAACCAGTTTA
GCCTGAAGCTGTCTTCTGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGACTATTGCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCT
GTTTGACCACTGGGGGCAAGGCACTCTTGTGACGGTGTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGCGGGGGATCC
GGCGGCGGGGGTAGTGACATTCAAATGACGCAGTCCCAAGTCTCTGTCCGCTAGCGTCGGCGACCGAGTGACC
ATCAGCTGCCGAGCATCCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAG
GTCCTGATCTACGCTGAGAGCAGTCTGCAATCCGGCGTACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGAACCGAG
TTCACCTGACAATTAGCTCCTTGCAGCCCGAGGATTCGCTCGCTATTACTGTCAACAGAGTTATTCAACCCCTTTT
ACATTCGGACAGGGAAGTAAAGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATC
ATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCGTCACCCCTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCTG
AGTGGGTGGAGTCTCGCTTGTACTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAA
GCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTA
CGCACCACCTAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCA
GCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCA
GAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCTCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAG
AAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACG
GTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
(Seq. ID No. 37)

Secuencia de Aminoácidos de 1C8.1.001_C28T_28z

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSIISGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIFYSGST
DYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSGYSYALFDHWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI
QMTQSPSSLSASVGDRTVISCRAEQFIGRYFNWYQQQPGKAPKVLIIYAESSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF
ARYYCQQSYSTPFTFGQGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVGGLACYSLLVTVAFI
IFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNLQLYNELNLGRREEY
DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPR (Seq. ID No. 38)

Figura 8E

Secuencia de Codificación de 1C8.1.001_C28T_4Bz

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTCC
 AAGAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAGACACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTATCAT
 TTCAGGCGGCTACTATTGGTCTGGATTAGACAACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTTCTAC
 AGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCAAGAGCCGCGTTACCATTTCAAGTGGATACTTCAAAAAACCAGTTTA
 GCCTGAAGCTGCTTCTGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCT
 GTTTGACCACTGGGGGCAAGGCACTCTTGACGGTGTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGCGGGGGATCC
 GCGGCGGGGGTAGTGACATTCAAATGACGCAGTCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGTCCGGCAGCCGAGTGACC
 ATCAGCTGCCGAGCATCCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAG
 GTCCTGATCTACGCTGAGAGCAGTCTGCAATCCGGCGTACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGAACCGAG
 TTCACCCTGACAATTAGCTCCTTGACGCCGAGGATTTGCTCGCTATTACTGTCAACAGAGTTATTCAACCCCTTTT
 ACATTCGGACAGGGAACTAAAGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAAACAATC
 ATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCCTTGTTCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGT
 AGTGGGTGGAGTCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTGCTTTTCCGTCGT
 TAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAG
 AAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCT
 GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTA
 TGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAG
 GGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGGTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAG
 AAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACAT
 GCAAGCCCTGCCACCTAGG (Seq. ID 39)

Secuencia de Aminoácidos de 1C8.1.001_C28T_4Bz

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSIISGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIFYSGST
 DYNPSLKSVRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSGYSYALFDHWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI
 QMTQSPSSLSASVGRVTISCRASQFIGRYFNWYQQQPGKAPKVLIIAESSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLPEDF
 ARYYCQQSYSTPFTFGQGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVWL VVVGGVLACYSLLVTVAFI
 IFWVRFVSVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG
 RREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDLQGLSTATKDTYDA
 LHMQALPPR (Seq. ID 40)

Figura 8F

Secuencia de Codificación de 1C8.1.001_C8K_28z

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTCC
 AAGAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAGACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTATCAT
 TTCAGGCGGCTACTATTGGTCTGGATTAGACAACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTCTAC
 AGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCAAGAGCCCGTACCATTTAGTGGATACTTCAAAAAACCAGTTTA
 GCCTGAAGCTGTCTTCTGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGACTATTGCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCT
 GTTTGACCACTGGGGCAAGGCACTCTTGTGACGGTGTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGCGGGGGATCC
 GGCGGCGGGGGTAGTGACATTCAAATGACGCAGTCCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGTCCGGCAGCCGAGTGACC
 ATCAGCTGCCGAGCATCCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAG
 GTCCTGATCTACGCTGAGAGCAGTCTGCAATCCGGCGTACCTAGCAGGTTCTCCGAAAGTGGCAGCGGAACCGAG
 TTCACCCTGACAATTAGCTCCTTGCAGCCGAGGATTTGCTCGCTATTACTGTCAACAGAGTTATTCAACCCCTTTT
 ACATTGGACAGGGAATAAAGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTCTGCCCGCAAACCCA
 CAACTACCCCGCCCTCGGCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCA
 TGCCGCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCTGCGATATTTATATCTGGGCCCC
 CTTGCCGGGACATGCGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACAGATCCAAAA
 GAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCC
 TTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTAT
 CAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCG
 CAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCGAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGC
 AGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGA
 CGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG

(Seq. ID 41)

Secuencia de Aminoácidos de 1C8.1.001_C8K_28z

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSIISGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIFYSGST
 DYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSGYSYALFDHWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI
 QMTQSPSSLSASVGDRTVISCRAEQFIGRYFNWYQQQPGKAPKVLIAESSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF
 ARYYCQSYSTPFTFGQGTKEIKRAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF
 ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSA
 DAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRG
 KGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (Seq. ID 42)

Figura 8G

Secuencia de Codificación de 1C8.1.001_C8K_4Bz

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTCC
AAGAATCTGGACCGGGTCTCGTCAAGCCATCACAGACTGTCCCTGACCTGCACCGTCTCCGGCGACTCTATCAT
TTCAGGCGGCTACTATTGGTCTGGATTAGACAACATCCGGGAAAGGGTCTTGAATGGATCGGCTATATTTCTAC
AGCGGGAGTACGGATTACAATCCTAGTCTCAAGAGCCGCGTTACCATTTAGTGGATACTTCAAAAAACAGTTTA
GCCTGAAGCTGTCTTCTGTAACAGCTGCTGACACAGCCGTGACTATTGCGCCAGGAGCGGCTACAGCTATGCCCT
GTTTGACCACTGGGGGCAAGGCACTCTTGTGACGGTGTCAAGTGGAGGGGGAGGATCAGGCGGCGGGGGATCC
GGCGGCGGGGGTAGTGACATTCAAATGACGCAGTCCCCAAGTTCTCTGTCCGCTAGCGTCCGGCGACCGAGTGACC
ATCAGCTGCCGAGCATCCAGTTTATCGGTAGATATTTCAATTGGTACCAGCAACAACCGGGCAAAGCGCCCAAG
GTCCTGATCTACGCTGAGAGCAGTCTGCAATCCGGCGTACCTAGCAGGTTCTCCGGAAGTGGCAGCGGAACCGAG
TTCACCCCTGACAATTAGCTCCTTGCAGCCCGAGGATTCGCTCGCTATTACTGTCAACAGAGTTATTCAACCCCTTTT
ACATTCGGACAGGGAATAAAGTTGAAATTAAGAGGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCGCGAAACCCA
CAACTACCCCGCCCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCA
TGCCGCCCCGCGCAGGCGGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCC
CTTGCCGGGACATGCGGGGACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACCGCTTTTCCG
TCGTTAAGCGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCGGGTCCAAACGACTCAGG
AAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGAAGTTTCCAGA
TCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGA
GTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCGAGG
AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG
AGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCA
CATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (Seq. ID NO. 43)

Secuencia de Aminoácidos de 1C8.1.001_C8K_4Bz

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSIISGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIFYSGST
DYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSGYSYALFDHWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI
QMTQSPSSLSASVGDRTVISCRAQFIGRYFNWYQQQPGKAPKVLIAESSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF
ARYYCQQSYSTPFTFGQGTKVEIKRAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF
ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRFVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK
FSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE
RRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (Seq. ID NO. 44)

Figura 8H

Secuencia de Codificación de 6E9.1_C28T_28z

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTACACCTGG
 TGCAGAGCGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCATCCGTACGCGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGATACACTTTT
 ACTTCTTACTATCTGCATTGGGTGAGGCAGGCACCGGGTCAAGGTTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTACCGTC
 GGAGGGAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTCAAGGTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTACCGTC
 TACATGGAGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAGACACCGCAGTCTACTACTGCGCACGCGATTATGGAGACTATGTC
 TTTGACTATTGGGGGACAGGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAGCGGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGTTCCG
 GCGGTGGGGGTTACAAAAGCGTACTGACACAGCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGCCAAAGGGTTACAATC
 AGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTAACATAGGTACCAACACGGTGAAGTGGTACCAGCAGTTGCCTGGCACAGCGCT
 CAGCTGCTCATCTATATCAACAATCAGCGCCAAGTGGCGTGCCCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACC
 AGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCCTTCAATCCGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCTGGGACGATAGC
 CTGAACGGCCCCGTCGTGGGCGGCGGGACGAAACTGACAGTGTGGGCGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTC
 AAACGGAACAATCATTACGTAAGGGCAAGCACCTCTGTCGTCACCCCTTGTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCT
 GGGTGTGGTGTAGTGGGTGGAGTCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT
 AGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAA
 CACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATG
 CACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTT
 TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCT
 ATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGG
 AAAAGGGCACGACGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGC
 CCTGCCACCTAGG (Seq. ID NO. 45)

Secuencia de Aminoácidos de 6E9.1_C28T_28z

MALPVTALLLPIALLLHAARPQVHLVQSGAEVKKPGASVRVSKASGYTFTSYLHWVRQAPGQGLEWMGIVDPSSG
 STSYDQKFQGRFTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVVYCARDYGDYVFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG
 SQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGTNTVNWYQQLPGTAPQLLIYINNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGL
 QSEDEADYYCATWDDSLNGPVVGGGKLTVLGAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVGGV
 YSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNLQYNE
 LNLGRREEDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKD
 TYDALHMQALPPR (Seq. ID NO. 46)

Figura 8I

Secuencia de Codificación de 6E9.1_C28T_4Bz

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTACACCTGG
TGCAGAGCGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCATCCGTACGCGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGATACACTTTT
ACTTCTFACTATCTGCATTGGGTGTCAGGCAGGCACCGGGTCAAGGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCAAGC
GGAGGGAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTCAAGGTAGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTACCGTC
TACATGGAGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAGACACCGCAGTCTACTACTGCGCACGCGATTATGGAGACTATGTC
TTTACTATTGGGGGACGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAGCGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGTTCCG
GCGGTGGGGGTTCAAAAGCGTACTGACACAGCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGCCAAAGGGTTACAATC
AGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTAACATAGGTACCAACACGGTGAAGTGGTACCAGCAGTTGCCTGGCACAGCGCCT
CAGCTGCTCATCTATATCAACAATCAGCGGCCAAGTGGCGTGCCCCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACC
AGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCCTTCAATCCGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCTGGGACGATAGC
CTGAACGGCCCCGTCGTGGGCGGGGACGAAACTGACAGTGTGGGCGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTC
AAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCCTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCT
GGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCTCGCTTGTACTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGT
CGCTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAA
ACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGGGGTGA
AGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGAC
GCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAA
AAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAA
AGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTAT
GACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (Seq. ID NO. 47)

Secuencia de Aminoácidos de 6E9.1_C28T_4Bz

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVHLVQSGAEVKKPGASVRVSVCKASGYTFTSYLHWVROAPGQGLEWMGIVDPSGG
STSYDQKFQGRFTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDYGDYVFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG
SQSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGTNTVNWYQQLPGTAPQLLIYINNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGL
QSEDEADYYCATWDDSLNGPVVGGGKTLTVLGAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPSPKPFVWLVVGGVLC
YLLVTVAFIIFVRFVSVKGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN
QLYNELNLGRREEDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLS
TATKDTYDALHMQALPPR (Seq. ID NO. 48)

Figura 8J

Secuencia de Codificación de 6E9.1_C8K_28z

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTACACCTGG
 TGCAGAGCGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCATCCGTACCGCTGAGCTGCAAGGCCTCCGGATACACTTTT
 ACTTCTACTATCTGCATTGGGTCAAGCAGGCACCGGGTCAAGGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCAAGC
 GGAGGGAGTACGTCATATGATCAGAAGTTTCAAGGTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTACCGTC
 TACATGGAGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAGACACCGCAGTCTACTACTGCGCACGCGATTATGGAGACTATGTC
 TTTGACTATTGGGGGCGAGGGGACGCTCGTGACCGTTTCAAGCGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGTTCCG
 GCGGTGGGGGTTCAAAAGCGTACTGACACAGCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGGCCAAAGGGTTACAATC
 AGCTGCTCTGGCAGCTCCAGTAACATAGGTACCAACACGGTGAAGTGGTACCAGCAGTTGCCTGGCACAGCGCCT
 CAGCTGCTCATCTATATCAACAATCAGCGGCCAAGTGGCGTGCCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACC
 AGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCCTTCAATCCGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCTGGGACGATAGC
 CTGAACGGCCCCGTCGTGGGCGGGGACGAAACTGACAGTGTGGGCGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTC
 AAACGGAAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCTGGTCCATCCAAGCCATTCT
 GGGTGTGGTTCGTAGTGGGTGGAGTCTCGTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT
 CGCTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAA
 ACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGCTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCAGAACTGAGGGTGA
 AGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGAC
 GCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAA
 AAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAA
 AGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTAT
 GACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (Seq ID NO. 49)

Secuencia de Aminoácidos de 6E9.1_C8K_28z

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVHLVQSGAEVKKPGASVRVSKASGYTFTSYLHWVRQAPGQGLEWMGIVDPSGG
 STSYDQKFQGRFTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDYGDYVFDYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGG
 SQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGTNTVNWYQQLPGTAPQLLIYINNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGL
 QSEDEADYYCATWDDSLNGPVVGGGKLTVLGAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA
 VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYR
 SRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
 MKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (Seq. ID NO. 50)

Figura 8K

Secuencia de Codificación de 6E9.1_C8K_4Bz

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTACACCTGG
TGCAGAGCGGGGCGGAGGTCAAGAAACCGGGCGCATCCGTACGCGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGATACACTTTT
ACTTCTFACTATCTGCATTGGGTCAGGCAGGCACCGGGTCAGGGACTGGAGTGGATGGGCATTGTGGACCCAAGC
GGAGGGAGTACGTACATGATCAGAAGTTTCAAGGTAGGTTTACCATGACACGGGACACGTCAACGAGTACCGTC
TACATGGAGCTCAGTAGTCTGCGGAGCGAAGACACCGCAGTCTACTACTGCGCACGCGATTATGGAGACTATGTC
TTTGAATATTGGGGGCGAGGGGACGCTCGTGACCGTTTTCAAGCGGGGGGGCGGATCCGGTGGGGGAGGTTCCG
GCGGTGGGGGTTCAAAAGCGTACTGACACAGCCCCGAGTGCATCCGGGACCCCCGGCCAAAGGGTTACAATC
AGCTGCTCTGGCAGTCCAGTAACATAGGTACCAACACGGTGAAGTGGTACCAGCAGTTGCCCTGGCACAGCGCT
CAGCTGCTCATCTATATCAACAATCAGCGGCCAAGTGGCGTGCCCGATAGATTCTCAGGCTCAAAGAGCGGAACC
AGCGCTAGCTTGGCAATCAGTGGCCTTCAATCCGAAGACGAAGCCGATTACTATTGTGCGACCTGGGACGATAGC
CTGAACGGCCCCGTCGTGGGCGGGGACGAACTGACAGTGTGGGCGCCGCTGCCTTCGTGCTGTTTTCTG
CCCGCGAAACCCACAACACTACCCCCGCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCT
GAGACCTGAGGCATGCCGCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTA
TATCTGGGCCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGA
AACCGCTTTTCCGTGTTAAGCGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCC
AAACGACTCAGGAAGAAGACGGCTGCTCCTGCCGTTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGGGGT
GAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGG
ACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGA
AAAAACCCCGAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATG
AAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTT
ATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (Seq. ID NO. 51)

Secuencia de Aminoácidos de 6E9.1_C8K_4Bz

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVHLVQSGAEVKKPGASVRVSKASGYTFTSYLHWVRQAPGQGLEWVMGIVDPSGG
STSYDQKFQGRFTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDYGDYVFDYWQGTLTVSSGGGSGGGGSGGGG
SQSVLTQPPSASGTPGQRTVITISGSSSNIGTNTVNWYQQLPGTAPQLLIYINNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGL
QSEDEADYYCATWDDSLNGPVVGGGKLTVLGAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA
VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRFVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE
GGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY
SEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (Seq. ID NO. 52)

Figura 8L

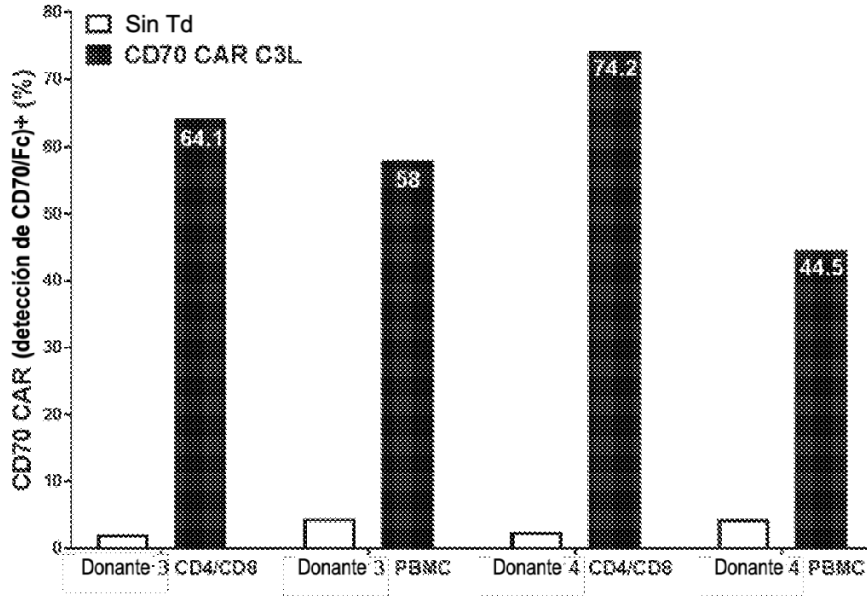
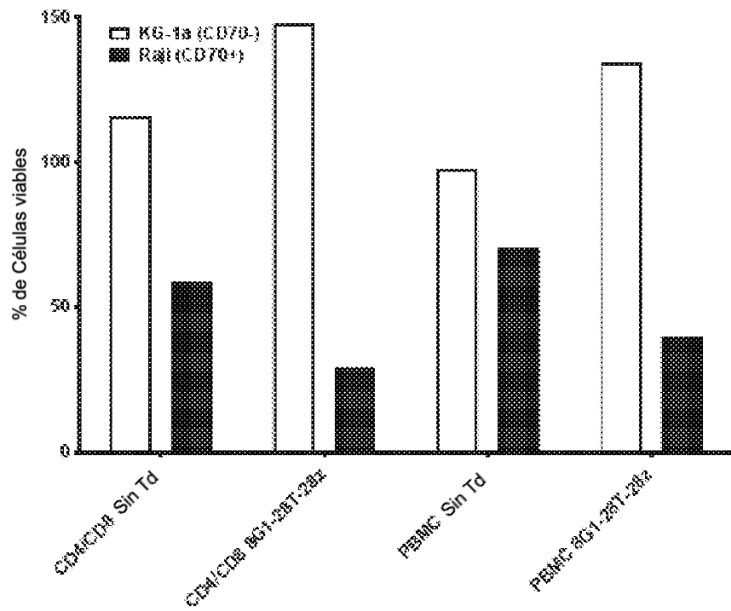
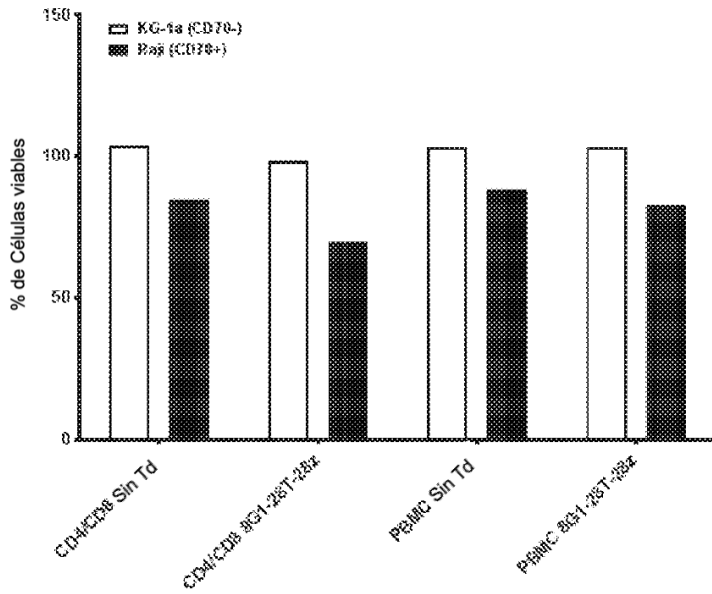


Figura 9



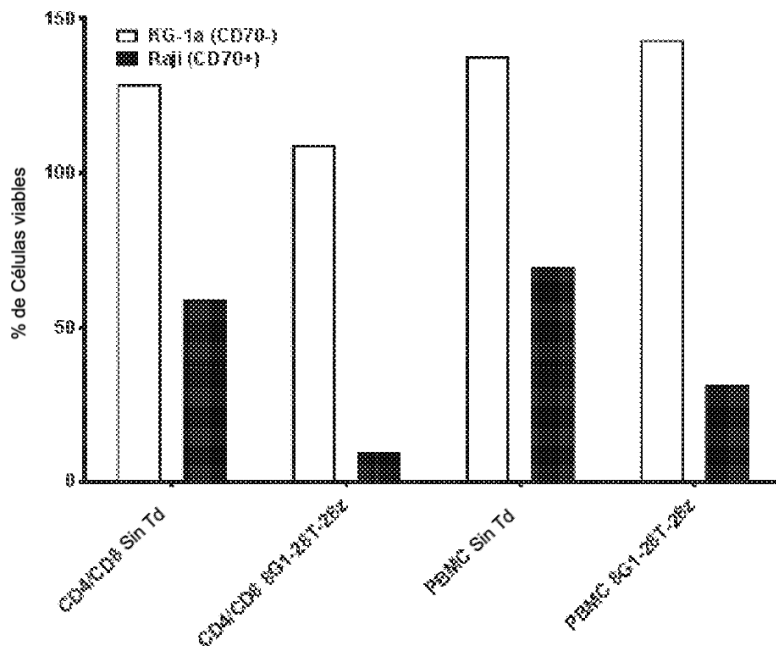
E:T 4:1

Figura 10A



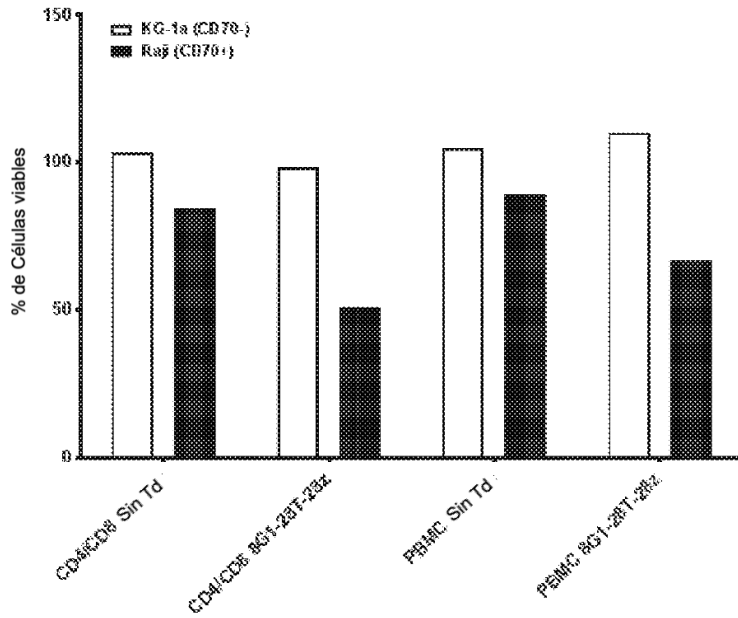
E:T 1:1

Figura 10B



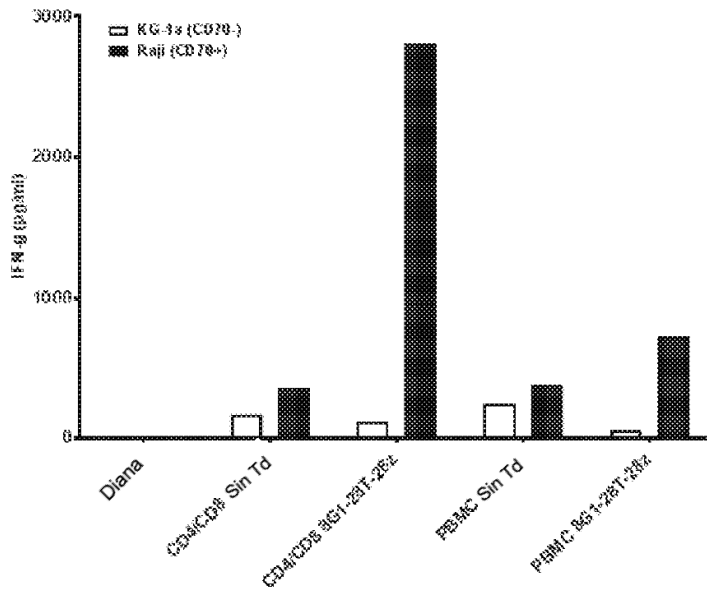
E:T 4:1

Figura 10C



E:T 1:1

Figura 10D



E:T 4:1

Figura 11A

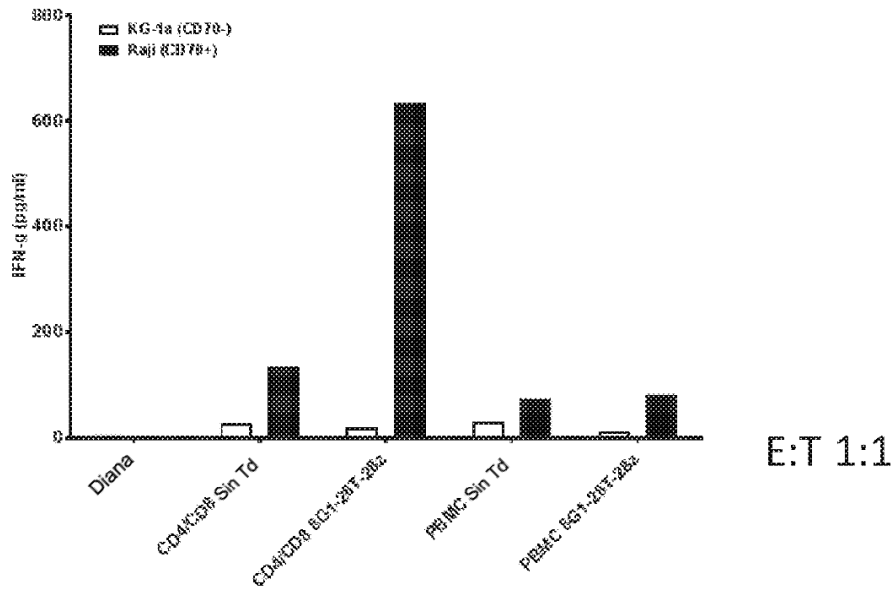


Figura 11B

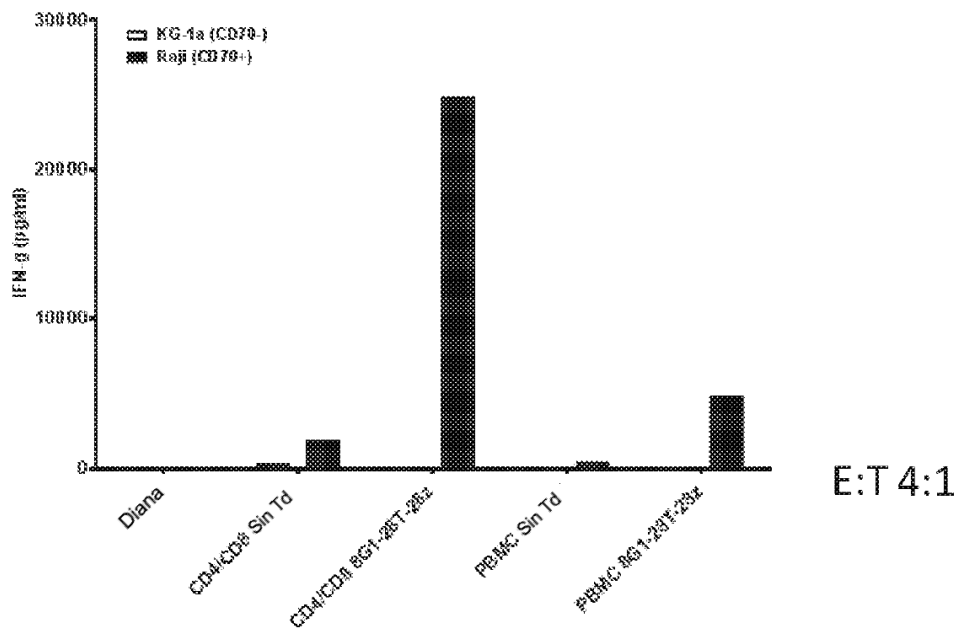


Figura 11C

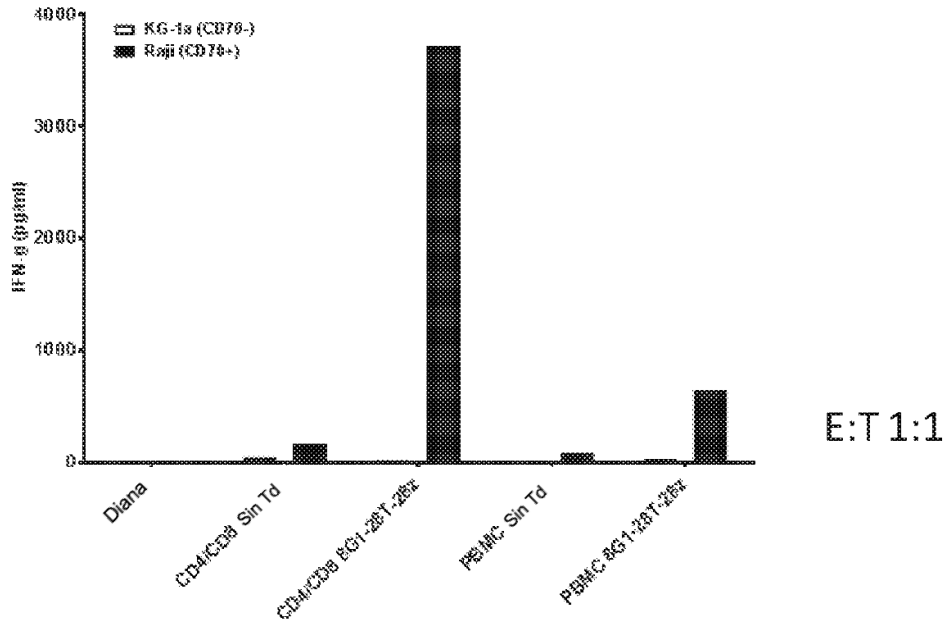


Figura 11D

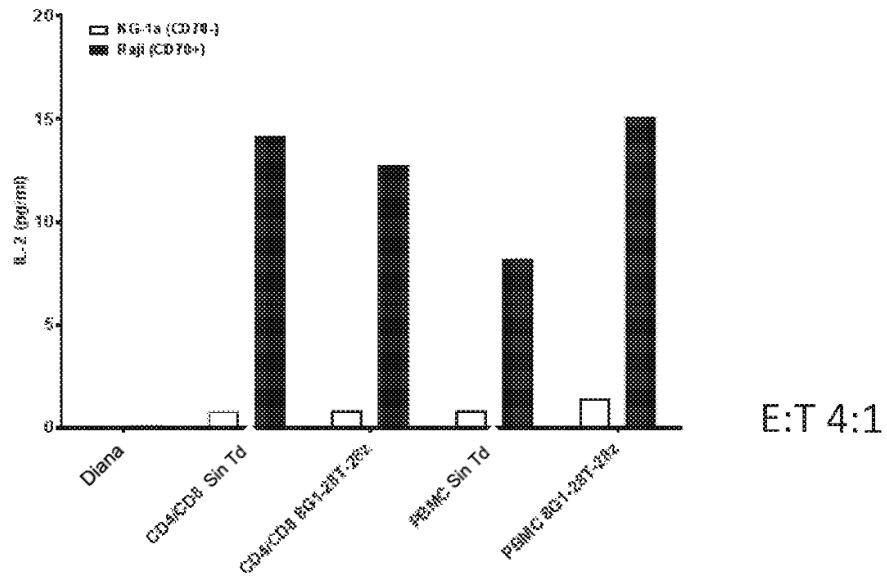


Figura 12A

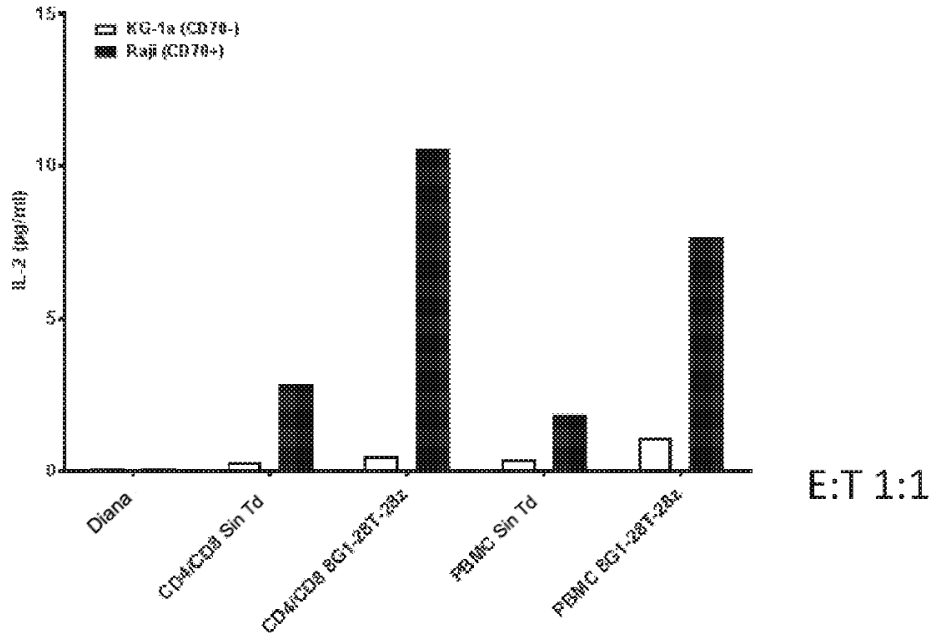


Figura 12B

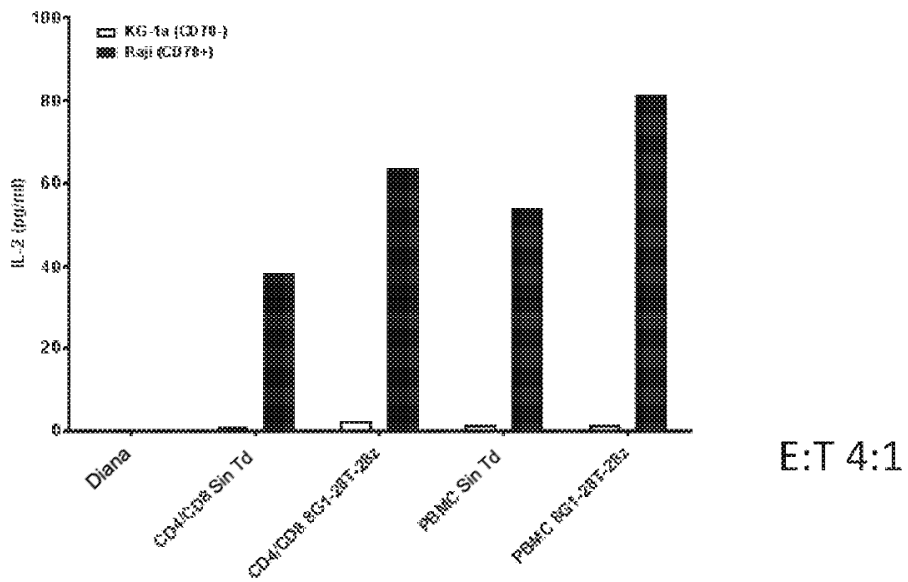


Figura 12C

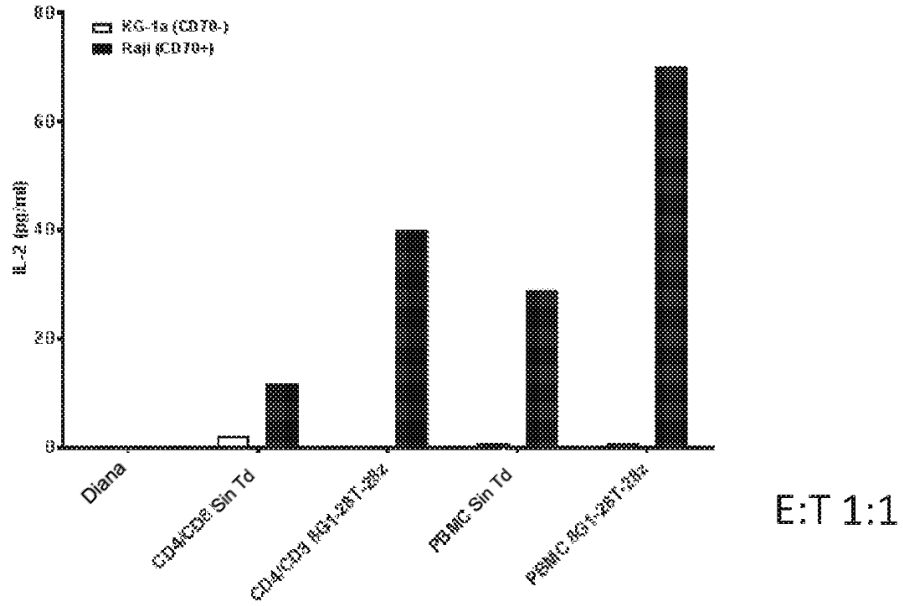


Figura 12D

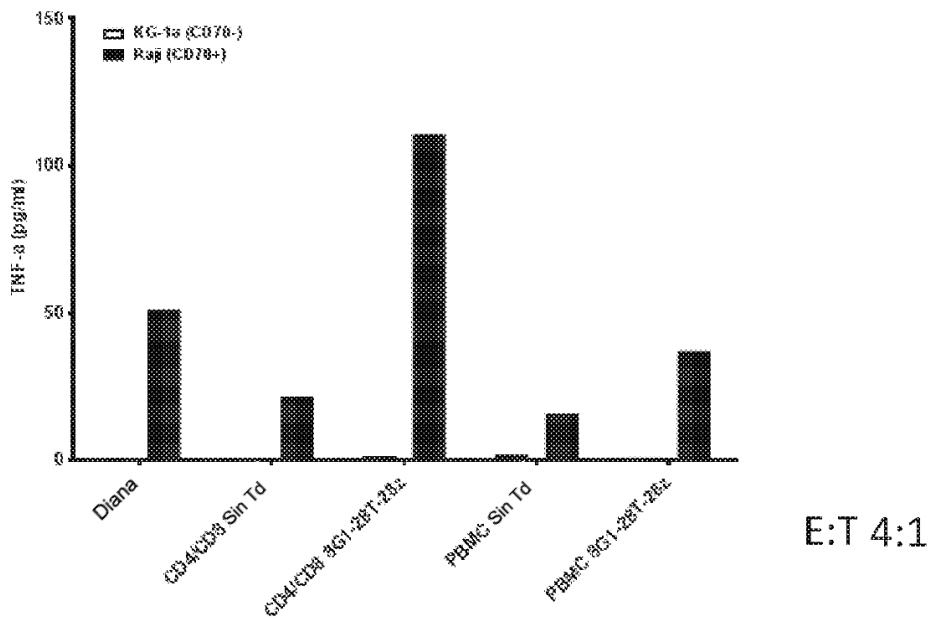


Figura 13A

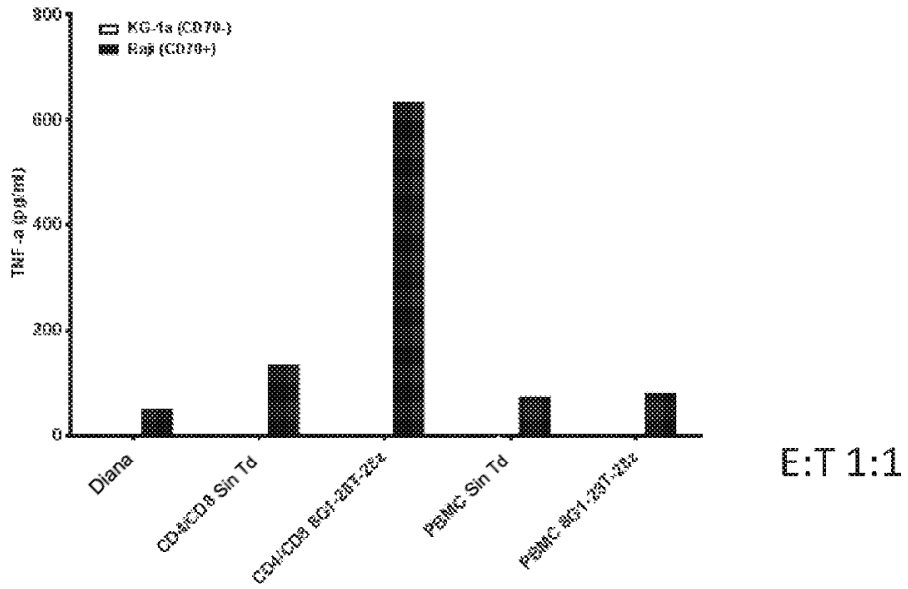


Figura 13B

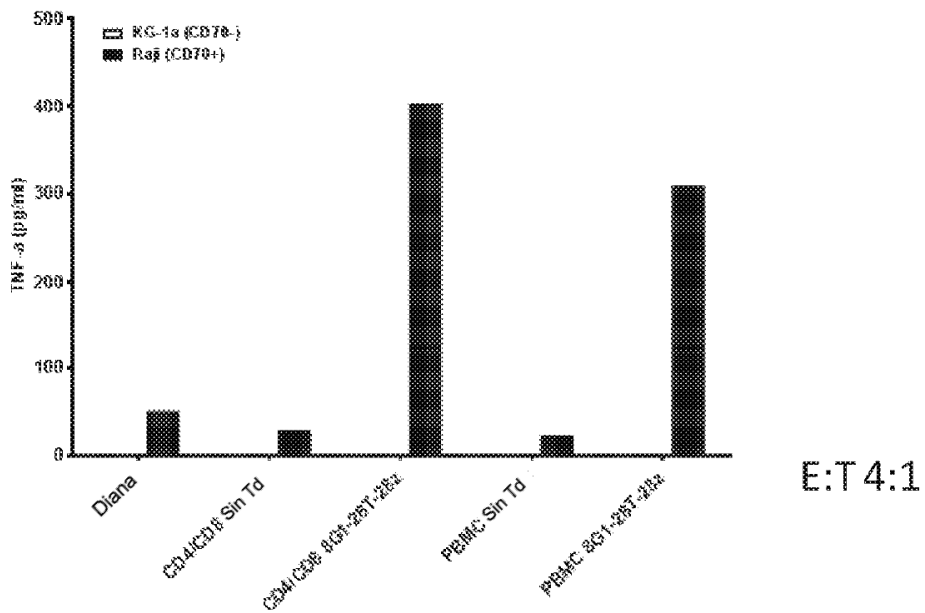


Figura 13C

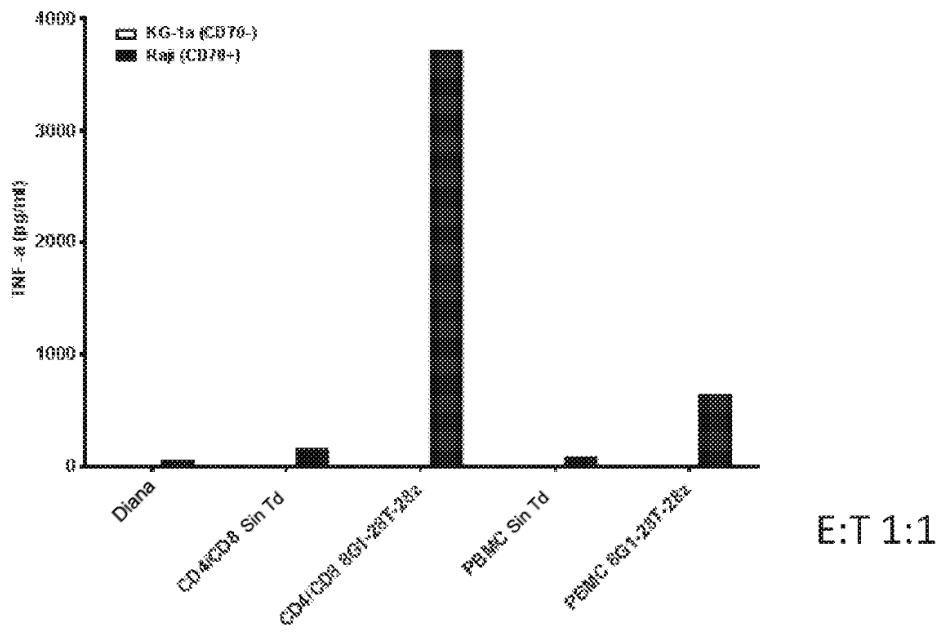


Figura 13D