

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 876 407**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2017** **PCT/CN2017/072190**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.08.2017** **WO17133540**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2017** **E 17746860 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.03.2021** **EP 3411410**

54 Título: **Anticuerpos anti-Pd-1**

30 Prioridad:

02.02.2016 WO PCT/CN2016/073169

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

12.11.2021

73 Titular/es:

INNOVENT BIOLOGICS (SUZHOU) CO., LTD.
(100.0%)

168 Dongping Street , Suzhou Industrial Park
Suzhou, Jiangsu 215123, CN

72 Inventor/es:

BARUAH, HEMANTA;
CHEN, CHENG;
LIU, XIAOLIN;
TSUN, ANDY y
YU, DE-CHAO MICHAEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 876 407 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos anti-Pd-1

5 La presente invención se refiere al campo de la medicina. Más particularmente, la presente invención se refiere a anticuerpos que se unen a la proteína de muerte celular programada 1 humana (PD-1) y pueden ser útiles para tratar el cáncer solo y en combinación con quimioterapia y otras terapias contra el cáncer.

10 Las células tumorales escapan a la detección y eliminación por parte del sistema inmunitario a través de múltiples mecanismos. Las vías de los puntos de control inmunológico se utilizan para el mantenimiento de la auto-tolerancia y el control de las células T activadas, pero las células cancerosas pueden utilizar las vías para evitar la destrucción. La vía de PD-1 / ligando 1 de la proteína de muerte celular programada 1 humana (PD-L1) es uno de esos puntos de control inmunológico. La PD-1 humana se encuentra en las células T, y la unión de PD-L1 y el ligando 2 de muerte celular programada 1 humana (PD-L2) a PD-1 inhibe la proliferación de células T y la producción de citoquinas. Por
15 lo tanto, la producción de células tumorales de PD-L1 y PD-L2 puede permitir escapar de la vigilancia de las células T.

Se ha demostrado que un anticuerpo IgG4 (S228P) completamente humano contra PD-1 humana, nivolumab, inhibe la unión de PD-1 a PD-L1 y PD-L2, y ha sido testado en diversos ensayos clínicos. (Wang et al., Cancer Immunol Res (2014) 2(9):846). Se ha demostrado que un anticuerpo IgG4 (S228P) humanizado contra PD-1, pembrolizumab (anteriormente lambrolizumab), inhibe la unión de PD-1 a PD-L1 y PD-L2, y ha sido testado en diversos ensayos clínicos. (Documento WO2008156712 y Hamid et al., N Engl J Med (2013) 369:2).

25 El documento WO2014/206107 describe anticuerpos o fragmentos funcionales de los mismos que se unen específicamente a PD-1 con alta afinidad. Los anticuerpos demostraron ser capaces de unirse a PD-1 de seres humanos o de *Macaca fascicularis* con afinidad similar, pero no a la PD-1 derivada de ratón.

Wang C. et al, Cancer Immunology Research, vol. 2 n° 9 (2014) - arriba citado - describe el desarrollo y la caracterización de nivolumab, demostrando que el tratamiento con este anticuerpo no indujo eventos adversos relacionados con la inmunidad cuando se administró a macacos *cynomolgus*.
30

Ikebuchi R. et al., Microbiology and Immunology 54:291-298 (2010) describe la clonación molecular y caracterización de PD-1 bovina.

35 Li D. et al., MABS vol. 9 n° 4, 628-637 (2017) describen el desarrollo de un anticuerpo contra PD-1 tanto humana como murina y su mapeo de epítomos para explorar el mecanismo de su actividad de unión entre especies.

40 Sigue existiendo la necesidad de proporcionar anticuerpos alternativos que se unan y neutralicen la interacción de PD-1 humana con PD-L1 y PD-L2. En particular, sigue existiendo la necesidad de proporcionar anticuerpos que se unan a PD-1 humana con alta afinidad pero con características diferentes a las de los anticuerpos anti-PD-1 clínicamente aprobados, tales como la unión a PD-1 de ratón y humana. Además, sigue existiendo la necesidad de proporcionar anticuerpos que se unan a PD-1 humana con una afinidad similar a la PD-1 clínicamente aprobada, pero que se unen a la PD-1 humana de forma diferente. Además, sigue existiendo la necesidad de proporcionar anticuerpos que bloqueen de forma más eficaz la interacción de PD-1 humana con PD-L1 y PD-L2 que determinados anticuerpos de la técnica anterior. Un mejor bloqueo puede traducirse en una mayor actividad *in vivo* o menores cantidades de dosificación requeridas.
45

Determinados anticuerpos de la presente invención bloquean las interacciones de PD-1 humana a PD-L1 y PD-L2 en células CHO de manera más eficaz que nivolumab y pembrolizumab. Además, determinados anticuerpos de la presente invención se unen a PD-1 murino en células CHO, mientras que no se detecta la unión de nivolumab y pembrolizumab a PD-1 murina.
50

Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un anticuerpo que se une a PD-1 humana (SEQ ID NO: 1), que comprende una cadena ligera (LC) y una cadena pesada (HC), en donde la cadena ligera comprende regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera. LCDR1, LCDR2 y LCDR3 que consisten en las secuencias de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 14), YDASKRAT (SEQ ID NO: 15) y DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 16), respectivamente, y en donde la cadena pesada comprende las regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada HCDR1, HCDR2 y HCDR3, en donde HCDR1, HCDR2 y HCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos KASGYTFTSYMH (SEQ ID NO: 2), IINPSGGSTSYAQKFQG (SEQ ID NO: 8) y AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 13), respectivamente.
55
60

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un anticuerpo que se une a PD-1 humana (SEQ ID NO: 1), en donde LCDR1, LCDR2 y LCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 14), YDASKRAT (SEQ ID NO: 15) y DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 16), respectivamente, y en donde HCDR1, HCDR2 y HCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos KASGYTFEGYYMH (SEQ ID NO: 3), IINPEGGETSYAQKFQG (SEQ ID NO: 9) y AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 13), respectivamente.
65

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un anticuerpo que se une a PD-1 humana (SEQ ID NO: 1), en donde LCDR1, LCDR2 y LCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 14), YDASKRAT (SEQ ID NO: 15) y DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 16), respectivamente, y en donde HCDR1, HCDR2 y HCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos KASGYTFTAQYMH (SEQ ID NO: 4), IINPSGGSTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 10), y AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 13), respectivamente.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un anticuerpo que se une a PD-1 humana (SEQ ID NO: 1), en donde LCDR1, LCDR2 y LCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 14), YDASKRAT (SEQ ID NO: 15) y DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 16), respectivamente, y en donde HCDR1, HCDR2 y HCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos KASGYTFEKYYMH (SEQ ID NO: 5), IINPDGGSTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 12) y AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 13), respectivamente.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un anticuerpo que se une a PD-1 humana (SEQ ID NO: 1), en donde LCDR1, LCDR2 y LCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 14), YDASKRAT (SEQ ID NO: 15) y DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 16), respectivamente, y en donde HCDR1, HCDR2 y HCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos KASGYTFTSNYMH (SEQ ID NO: 6), IINPSEGSTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 11) y AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 13), respectivamente.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un anticuerpo que se une a PD-1 humana (SEQ ID NO: 1), en donde LCDR1, LCDR2 y LCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 14), YDASKRAT (SEQ ID NO: 15) y DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 16), respectivamente, y en donde HCDR1, HCDR2 y HCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos KASGYTFSAYMH (SEQ ID NO: 7), IINPDGGSTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 12) y AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 13), respectivamente.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un anticuerpo, que comprende una cadena ligera (LC) y una cadena pesada (HC), en donde la cadena ligera comprende una región variable de la cadena ligera (LCVR) y la cadena pesada comprende una región variable de la cadena pesada (HCVR), en donde la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 o SEQ ID NO: 22.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 17.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 18.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 19.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 20.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 21.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 22.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 29.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 24.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 25.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 26.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 27.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 28.

5 En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 29.

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un anticuerpo, que comprende dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en donde cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 29.

15 En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 24.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 25.

20 En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 26.

25 En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 27.

30 En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 28.

35 En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 29.

40 En una realización, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde una de las cadenas pesadas forma un enlace disulfuro entre cadenas con una de las cadenas ligeras y la otra cadena pesada forma un enlace disulfuro entre cadenas con la otra cadena ligera, y una de las cadenas pesadas forma dos enlaces disulfuro entre cadenas con la otra cadena pesada.

En una realización, la presente invención proporciona un anticuerpo, en donde el anticuerpo está glicosilado.

45 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un anticuerpo que se une tanto a PD-1 humana como a PD-1 de ratón. En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo que es un anticuerpo antagonista y que se une tanto a PD-1 humana como a PD-1 de ratón. En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo que se une tanto a PD-1 humana como a PD-1 de ratón con una Kd para cada uno menor que 400 pM. En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo que se une tanto a PD-1 humana como a PD-1 de ratón con una Kd para cada uno menor que 200 pM.

50 En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de la presente invención y un soporte, diluyente o excipiente aceptable.

55 En una realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de la presente invención para uso en terapia. En una realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de la presente invención para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización adicional, la presente invención proporciona un anticuerpo de la presente invención, para uso en el tratamiento del cáncer, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario o carcinoma hepatocelular. En una realización adicional, la presente invención proporciona el anticuerpo de la presente invención para uso en combinación simultánea, separada o secuencial con uno o más agentes antitumorales. En una realización adicional, la presente invención proporciona el anticuerpo de la presente invención para uso en combinación simultánea, separada o secuencial con uno o más agentes antitumorales seleccionados del grupo que consiste en ramucirumab, necitumumab, olaratumab, galunisertib, abemaciclib, cisplatino, carboplatino, dacarbazina, doxorubicina liposomal, docetaxel, ciclofosfamida y doxorubicina, navelbina, eribulina, paclitaxel, partículas unidas a proteína paclitaxel para suspensión inyectable, ixabepilona, capecitabina, FOLFOX (leucovorina, fluorouracilo y oxaliplatino), FOLFIRI (leucovorina, fluorouracilo e irinotecan), y cetuximab, en el tratamiento del cáncer.

En una realización adicional, la presente invención proporciona el anticuerpo de la presente invención para uso en combinación simultánea, separada o secuencial con uno o más agentes inmuno-oncológicos. En una realización adicional, la presente invención proporciona el anticuerpo de la presente invención para uso en combinación simultánea, separada o secuencial con uno o más agentes inmuno-oncológicos seleccionados del grupo que consiste en nivolumab, ipilimumab, pidilizumab, pembrolizumab, tremelimumab, urelumab, lirilumab, atezolizumab y durvalumab en el tratamiento del cáncer.

Un anticuerpo de la presente invención es un complejo polipeptídico manipulado que no se produce de forma natural. Una molécula de ADN de la presente invención es una molécula de ADN que no se produce de forma natural que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno de los polipéptidos en un anticuerpo de la presente invención.

Un anticuerpo de la presente invención está diseñado para tener CDR manipuladas genéticamente y tener algunas porciones del anticuerpo (todas o partes de los marcos, regiones bisagra y regiones constantes) de origen humano que son idénticas o sustancialmente idénticas (sustancialmente humanas). con marcos y regiones constantes derivados de secuencias genómicas humanas. Los marcos, las regiones bisagra y las regiones constantes completamente humanas son aquellas secuencias de la línea germinal humana, así como las secuencias con mutaciones somáticas que no se producen de forma natural y aquellas con mutaciones manipuladas genéticamente.

Un anticuerpo de la presente invención puede comprender regiones marco, bisagra o constantes derivadas de una región marco, bisagra o constante completamente humana que contiene una o más sustituciones, deleciones o adiciones de aminoácidos en las mismas. Además, un anticuerpo de la presente invención es de preferencia sustancialmente no inmunogénico en seres humanos.

El anticuerpo de la presente invención es un anticuerpo de tipo IgG y tiene cadenas "pesadas" y cadenas "ligeras" que están entrecruzadas mediante enlaces disulfuro intra- e inter-cadena. Cada una de las cadenas pesadas está compuesta por una HCVR N-terminal y una región constante de la cadena pesada ("HCCR"). Cada una de las cadenas ligeras está compuesta por una LCVR y una región constante de la cadena ligera ("LCCR"). Cuando se expresan en determinados sistemas biológicos, los anticuerpos que tienen secuencias Fc humanas nativas están glicosilados en la región Fc. Típicamente, la glicosilación se produce en la región Fc del anticuerpo en un sitio de N-glicosilación altamente conservado. Los N-glicanos se fijan típicamente a asparagina. Los anticuerpos también pueden estar glicosilados en otras posiciones.

Opcionalmente, el anticuerpo de la presente invención contiene una porción Fc que se deriva de la región Fc de IgG₄ humana debido a una capacidad reducida de participar en mecanismos inflamatorios mediados por el receptor Fc o para activar el complemento, dando como resultado una función efectora reducida.

Determinados anticuerpos de la presente invención contienen una porción Fc de IgG₄ que tiene una mutación de serina a prolina en la posición 228. La mutación S228P es una mutación de la bisagra que previene la formación de un medio anticuerpo (fenómeno de intercambio dinámico de medias moléculas en anticuerpos IgG₄).

Las regiones HCVR y LCVR se pueden subdividir en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad ("CDRs"), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco ("FR"). Cada una de las HCVR y LCVR se compone de tres CDRs y cuatro FRs, dispuestos desde el extremo amino al extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En esta memoria, a las tres CDRs de la cadena pesada se las alude como "HCDR1, HCDR2 y HCDR3" y a las tres CDRs de la cadena ligera se las alude como "LCDR1, LCDR2 y LCDR3". Las CDRs contienen la mayoría de los residuos que forman interacciones específicas con el antígeno. Actualmente existen tres sistemas de asignaciones de CDR para anticuerpos que se utilizan para la delimitación de secuencias. La definición de CDR por Kabat (Kabat et al., "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. 1991)) se basa en la variabilidad de la secuencia de anticuerpos. La definición de CDR por Chothia (Chothia et al., (Chothia et al., "Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins", Journal of Molecular Biology, 196, 901-917 (1987); Al-Lazikani et al., "Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins", Journal of Molecular Biology, 273, 927-948 (1997)) se basa en estructuras tridimensionales de anticuerpos y topologías de los bucles de la CDR. Las definiciones de CDR por Chothia son idénticas a las definiciones de CDR por Kabat, con la excepción de HCDR1 y HCDR2. La definición de CDR por North (North et al., "A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations", Journal of Molecular Biology, 406, 228-256 (2011)) se basa en el agrupamiento de propagación por afinidad con un gran número de estructuras cristalinas.

Un ADN aislado que codifica una región HCVR puede convertirse en un gen de la cadena pesada de longitud completa enlazando operativamente el ADN que codifica HCVR a otra molécula de ADN que codifica regiones constantes de cadena pesada. Las secuencias de genes de la región constante de cadena pesada humana, así como de otros mamíferos, son conocidas en la técnica. Los fragmentos de ADN que abarcan estas regiones pueden obtenerse, *p.ej.*, mediante amplificación por PCR estándar.

Un ADN aislado que codifica una región LCVR puede convertirse en un gen de la cadena ligera de longitud completa enlazando operativamente el ADN que codifica LCVR a otra molécula de ADN que codifica regiones constantes de cadena ligera. Las secuencias de genes de la región constante de cadena ligera humana, así como de otros mamíferos, son conocidas en la técnica. Fragmentos de ADN que abarcan estas regiones pueden obtenerse mediante

5

amplificación por PCR estándar. La región constante de la cadena ligera puede ser una región constante kappa o lambda.

Los polinucleótidos de la presente invención se expresarán en una célula huésped después de que las secuencias se hayan enlazado operativamente a una secuencia de control de la expresión. Los vectores de expresión son

10

típicamente replicables en los organismos huésped como episomas o como parte integral del ADN cromosómico del huésped. Comúnmente, los vectores de expresión contendrán marcadores de selección, p. ej., tetraciclina, neomicina y dihidrofolato reductasa, para permitir la detección de aquellas células transformadas con las secuencias de ADN

15

deseadas.

El anticuerpo de la presente invención se puede producir fácilmente en células de mamífero, tales como células CHO, NS0, HEK293 o COS. Las células huésped se cultivan utilizando técnicas bien conocidas en la técnica.

20

Los vectores que contienen las secuencias de polinucleótidos de interés (p. ej., los polinucleótidos que codifican los polipéptidos del anticuerpo y las secuencias de control de la expresión) pueden transferirse a la célula huésped mediante métodos bien conocidos, que varían dependiendo del tipo de huésped celular.

25

Pueden emplearse diversos métodos de purificación de proteínas y métodos de este tipo son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Deutscher, *Methods in Enzymology* 182: 83-89 (1990) y Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice*, 3ª Edición, Springer, NY (1994).

En otra realización de la presente invención, el anticuerpo, o los ácidos nucleicos que lo codifican, se proporcionan en forma aislada. Tal como se utiliza en esta memoria, el término "aislado" se refiere a una proteína, péptido o ácido

30

nucleico que está libre o sustancialmente libre de cualquier otra especie macromolecular encontrada en un entorno celular. "Sustancialmente libre", tal como se utiliza en esta memoria, significa que la proteína, el péptido o el ácido nucleico de interés comprende más del 80% (sobre una base molar) de las especies macromoleculares presentes, preferiblemente más del 90% y más preferiblemente más del 95%.

El anticuerpo de la presente invención, o las composiciones farmacéuticas que lo comprenden, pueden administrarse por vías parenterales (p. ej., subcutánea e intravenosa). Un anticuerpo de la presente invención puede administrarse

35

a un paciente solo con soportes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica (p. ej., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª ed. (1995), A. Gennaro et al., Mack Publishing Co.) y comprenden un anticuerpo, tal como se describe en esta memoria, y uno o más soportes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

40

El término "tratar" (o "tratar" o "tratamiento") se refiere a ralentizar, interrumpir, detener, aliviar, detener, reducir o revertir la progresión o la gravedad de un síntoma, trastorno, afección o enfermedad existente.

"Se une", tal como se utiliza en esta memoria, en referencia a la afinidad de un anticuerpo por PD-1 humano pretende significar, a menos que se indique lo contrario, una K_D de menos de aproximadamente 1×10^{-6} M, preferiblemente, menos de aproximadamente 1×10^{-9} M según se determina mediante métodos comunes conocidos en la técnica, incluido el uso de MSD esencialmente como se describe en esta memoria.

45

Para los propósitos de la presente divulgación, la expresión "alta afinidad" se refiere a una K_D de menos de aproximadamente 150 pM para la PD-1 humana, según se determina por MSD. Los valores de K_D se establecen mediante la cinética de unión tal como se describe en "Cinética de unión y afinidad" en la sección de Ensayos.

50

"Cantidad eficaz" significa la cantidad de un anticuerpo de la presente invención o composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica o el efecto terapéutico deseado en un tejido, sistema, animal, mamífero o ser humano que está siendo buscado por el investigador, el médico u otro clínico. Una cantidad eficaz del anticuerpo puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad eficaz es también aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos superan cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo.

55

Esta invención se ilustra adicionalmente mediante el siguiente ejemplo no limitativo.

60

Ejemplo 1: Expresión y purificación de anticuerpos

Los polipéptidos de las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera, las secuencias completas de aminoácidos de la cadena pesada y ligera del Anticuerpo A - Anticuerpo F, y las secuencias de nucleótidos que

65

codifican el mismo, se enumeran a continuación en la sección titulada "Aminoácido y Secuencias de Nucleótidos". Además, las SEQ ID NOs para la cadena ligera, la cadena pesada, la región variable de la cadena ligera y la región variable de la cadena pesada del Anticuerpo A - Anticuerpo F se muestran en la Tabla 1.

- 5 Los anticuerpos de la presente invención, incluyendo, pero no limitados a Anticuerpo A - Anticuerpo F pueden prepararse y purificarse esencialmente como sigue. Una célula huésped apropiada, tal como HEK 293 o CHO, puede transfectarse de forma transitoria o estable con un sistema de expresión para secretar anticuerpos utilizando una relación de vector HC:LC óptima predeterminada o un sistema de vector único que codifica tanto HC como LC. Los medios clarificados, en los que se ha secretado el anticuerpo, pueden purificarse utilizando cualquiera de las muchas técnicas comúnmente utilizadas. Por ejemplo, el medio se puede aplicar convenientemente a una columna MabSelect (GE Healthcare) o columna KappaSelect (GE Healthcare) para el fragmento Fab, que ha sido equilibrado con un tampón compatible, tal como solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4). La columna se puede lavar para eliminar los componentes de unión inespecíficos. El anticuerpo unido puede eluirse, por ejemplo, mediante gradiente de pH (tal como tampón Tris 20 mM pH 7 a tampón citrato sódico 10 mM pH 3,0, o solución salina tamponada con fosfato pH 7,4 a tampón glicina 100 mM pH 3,0). Las fracciones de anticuerpos pueden detectarse, tal como mediante SDS-PAGE, y luego pueden agruparse. La purificación adicional es opcional, dependiendo del uso pretendido. El anticuerpo puede concentrarse y/o esterilizarse por filtración utilizando técnicas comunes. Los agregados solubles y los multímeros pueden eliminarse eficazmente mediante técnicas comunes, incluyendo exclusión por tamaño, interacción hidrófoba, intercambio iónico, cromatografía multimodal o de hidroxiapatito. La pureza del anticuerpo después de estas etapas de cromatografía es superior al 95%. El producto puede congelarse inmediatamente a -70°C o puede liofilizarse.

Tabla 1: SEQ ID NOs

	Anticuerpo A	Anticuerpo B	Anticuerpo C	Anticuerpo D	Anticuerpo E	Anticuerpo F
HCVR	17	18	19	20	21	22
LCVR	23	23	23	23	23	23
Cadena pesada	24	25	26	27	28	29
Cadena ligera	30	30	30	30	30	30

25 **Ensayos**

Cinética de unión y afinidad

- 30 La cinética y la constante de disociación de equilibrio (K_D) para la PD-1 humana se determinan para los anticuerpos de la presente invención utilizando métodos de ensayo MSD e interferometría de bio-capta (ForteBio).

- 35 Tal como se utiliza en esta memoria, nivolumab es un anticuerpo IgG4 anti-PD-1 humano expresado transitoriamente en células 293 HEK que utiliza las secuencias de cadena pesada y cadena ligera de la INN Propuesta: Lista 107 (CAS n° 946414-94-4). Tal como se utiliza en esta memoria, pembrolizumab es un anticuerpo IgG4 anti-PD-1 humano expresado transitoriamente en células 293 HEK que utiliza las secuencias de cadena pesada y cadena ligera de la INN Propuesta: Lista 72.

Ensayo MSD

- 40 Las mediciones de afinidad de equilibrio se realizan como se describió previamente (Estep, P., et al., MAbs, 2013. 5(2): págs. 270-8). Las valoraciones en equilibrio de la solución (SET) se realizan en PBS + BSA libre de IgG al 0,1% (PBSF), en que el antígeno (monómero b-PD-1) se mantiene constante a 10-100 pM y se incuba con diluciones seriadas de 3 a 5 veces de Fab o mAb partiendo de 5-100 nM (la condición experimental depende de la muestra). Anticuerpos diluidos a 20 nM en PBS se recubren sobre placas de MSD-ECL de unión estándar durante la noche a 4°C o a temperatura ambiente durante 30 min. Las placas se bloquean con BSA durante 30 min al tiempo que se agitan a 700 rpm. A continuación, las placas se lavan 3 veces con tampón de lavado (PBSF + Tween 20 al 0,05%). Las muestras de SET se aplican y se incuban en las placas durante 150 s con agitación a 700 rpm seguido de un lavado. El antígeno capturado en una placa se detecta con 250 ng/mL de estreptavidina marcada con sulfotag en PBSF mediante incubación en la placa durante 3 min. Las placas se lavan tres veces con tampón de lavado y luego se leen en el instrumento MSD Sector Imager 2400 utilizando 1x Tampón de Lectura T con tensioactivo. El porcentaje de antígeno libre se representa en función del anticuerpo titulado en Prism y se ajusta a una ecuación cuadrática para extraer la K_D . Para mejorar el rendimiento, se utilizan robots de manipulación de líquidos en todos los experimentos de MSD-SET, incluyendo la preparación de muestras de SET.

En experimentos realizados esencialmente como se describe en este ensayo, el Anticuerpo C y el Anticuerpo E, en un formato de IgG1 y expresados en levadura, se unen a Fc de PD-1 humana con una K_D de 120 pM y 91 pM, respectivamente. Pembrolizumab y nivolumab se unen a PD-1 con una K_D de 130 pM y 640 pM, respectivamente. Las mediciones de avidez para el Anticuerpo C y el Anticuerpo E dan como resultado una K_D de aproximadamente 9 pM y 22 pM, respectivamente, para la PD-1 humana. Pembrolizumab y nivolumab se unen a PD-1 humana con una K_D de aproximadamente 3 pM y 5 pM, respectivamente. El Anticuerpo C y el Anticuerpo E, en un formato de IgG1 y expresados en levadura, se unen a PD-1 humana con una K_D de 1900 pM y 1100 pM, respectivamente. Las mediciones de avidez para el Anticuerpo C y el Anticuerpo E dan como resultado una K_D de aproximadamente 130 pM y 330 pM, respectivamente, para la PD-1 murina.

Tabla 1: Unión por MSD de anticuerpos de la invención en formato IgG1
(P.F.: ajuste deficiente; N.D.: ninguno detectado)

Nombre	K_D (M) monovalente contra PD-1 humana	K_D (M) de avidez contra PD-1 humana	K_D (M) monovalente contra PD-1 murina	K_D (M) de avidez contra PD-1 murina
Anticuerpo A	4,90E-09	4,90E-11	9,60E-09	P.F.
Anticuerpo B	1,30E-10	1,40E-11	2,70E-09	3,80E-10
Anticuerpo C	1,20E-10	9,30E-12	1,90E-09	1,30E-10
Anticuerpo D	3,00E-10	3,50E-11	2,30E-09	P.F.
Anticuerpo E	9,10E-11	2,20E-11	1,10E-09	3,30E-10
Anticuerpo F	1,70E-10	1,80E-11	1,20E-09	4,40E-10
Pembrolizumab	1,30E-10	3,00E-12	N.D.	N.D.
Nivolumab	6,40E-10	5,10E-12	N.D.	N.D.

Interferometría de bio-capa

Las mediciones de afinidad de ForteBio se realizaron generalmente como se describió previamente (Estep, P., et al., Medición basada en solución de alto rendimiento de la afinidad anticuerpo-antígeno y agrupación de epítomos. MAbs, 2013. 5 (2): p. 270-8.). Brevemente, las mediciones de afinidad de ForteBio se realizaron cargando IgG en línea en sensores AHQ. Los sensores se equilibraron fuera de línea en tampón de ensayo durante 30 minutos y luego se monitorizaron en línea durante 60 segundos para establecer la línea de base. Los sensores con IgG cargados se expusieron a 100 nM de antígeno durante 5 min, luego se transfirieron al tampón de ensayo durante 5 min para la medición de la tasa de inactividad. La cinética se analizó utilizando el modelo de unión 1: 1.

Tabla 2: Unión por interferometría de bio-capa de anticuerpos de la invención en formato IgG1
(N.D.: ninguno detectado)

	K_D monovalente (M) de Fab en solución, Fc de PD-1 humana en la punta del sensor	K_D monovalente (M) de His de PD-1 humana en solución, IgG en la punta del sensor	K_D monovalente (M) de Fab en solución, Fc de PD-1 de cyno en la punta del sensor	K_D monovalente (M) de Fab en solución, Fc de PD-1 murina en la punta del sensor
Anticuerpo A	1,60E-08	4,30E-09	1,40E-08	3,30E-08
Anticuerpo B	2,70E-09	1,40E-09	3,70E-09	1,70E-08
Anticuerpo C	2,00E-09	1,00E-09	2,40E-09	1,00E-08
Anticuerpo D	3,40E-09	1,90E-09	4,40E-09	7,80E-09
Anticuerpo E	2,70E-09	1,20E-09	3,30E-09	7,60E-09
Anticuerpo F	3,00E-09	1,60E-09	3,60E-09	6,10E-09
Pembrolizumab	2,00E-09	2,00E-09	4,70E-10	N.D.
Nivolumab	1,70E-09	4,10E-09	1,20E-09	N.D.

En experimentos realizados esencialmente como se describe en este ensayo, el Anticuerpo C y el Anticuerpo E, en un formato de IgG1 y expresados en levadura, se unen a PD-1 humana con una K_D similar a nivolumab y pembrolizumab cuando Fc de PD-1 estaba en la punta del sensor. Cuando el anticuerpo estaba en la punta del sensor,

el Anticuerpo C y el Anticuerpo E, en un formato de IgG1 y expresados en levadura, se unen a Fc de PD-1 humana con una K_D de manera similar a nivolumab y pembrolizumab. El anticuerpo C y el anticuerpo E, en un formato IgG1 y expresados en levadura, se unen a Fc de PD-1 de cyno con una K_D similar a nivolumab y pembrolizumab. El anticuerpo C y el anticuerpo E, en un formato IgG1 y expresados en levadura, se unen a Fc de PD-1 murina, mientras que no se detectó con nivolumab y pembrolizumab.

Unión a PD-1 humana y murina en células CHO

La unión de un anticuerpo de la presente invención a PD-1 humana puede medirse en un ensayo de citometría de flujo.

Se incuban células CHO ($0,2 \times 10^6$) con el anticuerpo experimental desde 100 nM titulado 14 veces por un factor de 2 hasta la concentración más baja de 6,1 pM durante 30 min en PBS BSA al 1% en hielo. A continuación, las células se lavan 3 veces y se incuban con un anticuerpo secundario (marcado con PE, a una concentración final de 5 $\mu\text{g/ml}$) en PBS BSA al 1% durante 30 min en hielo (protegido de la luz). Las células se lavan 3 veces y se analizan mediante citometría de flujo. La citometría de flujo se realiza en un sistema Accuri C6 (BD Biosciences) y los MFIs se calculan en el software C6. Las CE50 se calculan en el software Graphpad.

En experimentos realizados esencialmente como se describe en este ensayo, el Anticuerpo A, el Anticuerpo C y el Anticuerpo E, en un formato de IgG1 y expresados en levadura, se unen a la PD-1 humana de una manera dependiente de la dosis, con un valor de CE50 ($n = 1$) de 10,22 nM, 4,115 nM y 4,587 nM, respectivamente, y pembrolizumab se une a PD-1 humana con un valor de CE50 ($n = 1$) de 0,6921 nM y nivolumab con un valor de CE50 ($n = 1$) de 0,8057 nM.

El anticuerpo A, B, C, D, E y F, en un formato de IgG1 y expresado en levadura, se une a PD-1 murina de una manera dependiente de la dosis con una CE50 de 11,01 nM, 6,135 nM, 2,884 nM, 9,259 nM y 5,044 nM y 5,855 nM, respectivamente, mientras que no se detectó unión para nivolumab o pembrolizumab.

Bloqueo de PD-1 humana a PD-L1 y PD-L2 en células CHO.

La capacidad de un anticuerpo de la presente invención de bloquear la unión de PD-1 humana a PD-L1 y PD-L2 puede medirse mediante citometría de flujo.

Se incuban células CHO ($0,2 \times 10^6$) con el anticuerpo experimental (100 nM) durante 30 min en PBS BSA al 1% en hielo. A continuación, las células se lavan 3 veces y se incuban con PD-L2 enlazada con NHS-Fluoresceína (Promega) en PBS BSA al 1% durante 30 min en hielo (protegido de la luz). Las células se lavan 3 veces y se analizan mediante citometría de flujo. La citometría de flujo se realiza en un sistema Accuri C6 (BD Biosciences) y los MFIs se calculan en el software C6. Las CE50 se calculan en el software Graphpad.

En experimentos realizados esencialmente como se describe en este ensayo, el Anticuerpo C y el Anticuerpo E (formato IgG1 expresado en levadura) bloquearon la unión de PD-L2-FITC humana, lo que resultó en un MFI de 30,123,4 y 38,682,1, respectivamente, en comparación con el control IgG que resultó en un MFI de 182,959,1. El pembrolizumab y el nivolumab dieron como resultado un MFI de 46,245,9 y 54,509,8 respectivamente.

Tabla 3: Bloqueo de PD-1 humana en células CHO

Muestra de Ensayo	MFI (PD-L2-FITC)
Células solo	33,449,7
Sin IgG	199,716,0
IgG Control	182,959,1
Nivolumab	54,509,8
Pembrolizumab	46,245,9
Anticuerpo A	90,866,5
Anticuerpo C	30,123,4
Anticuerpo E	38,682,1

Reacción de Linfocitos Mixtos

El bloqueo de las señales de PD-1 por los anticuerpos de la presente invención puede evaluarse midiendo la liberación de señales inhibitoras durante la activación de las células T.

2 x 10⁶ PBMC se siembran por pocillo en una placa de cultivo tisular de 6 pocillos o matraz de cultivo tisular T25 en medios de células T completos. Las células se incuban durante 2-3 horas, para permitir la adherencia de los monocitos. Si la adherencia es insuficiente, se utilizan medios libres de suero. Las células sueltas se eliminan agitando suavemente el matraz con medio de reciente aportación 3X.

DCs mieloides inmaduras se generan cultivando monocitos (1 x 10⁶ células/ml) de PBMC en medio X-VIVO 15 que contiene suero AB al 1%, HEPES 10 mM, β -Me 50 μ M, IL-4 (1000 U/ml) y GM-CSF (1000 U/ml) o 25-50 ng/ml de cada uno. Después de 2 días, se añade medio de reciente aportación complementado con IL-4 y GM-CSF. El día 5, las células se congelan o se induce la maduración añadiendo un cóctel de estimulación que contiene rTNF α (1000 U/ml), IL-1 β (5 ng/ml), IL-6 (10 ng/ml) y 1 μ M de PGE₂ durante 2 días a una densidad celular de 3 x 10⁵ células/ml.

El aislamiento de células T se realiza según las instrucciones del fabricante en el kit de aislamiento de células T CD4 + sin tocar (Invitrogen). Se utiliza un imán equipado con una gradilla para tubos de 1,5 ml para eliminar las perlas magnéticas no deseadas (QIAGEN). Se mezclan 100.000-200.000 células T aisladas con 10.000-20.000 moDCs alogénicas en un volumen total de 200 μ l en placas de cultivo de tejidos de fondo redondo de 96 pocillos durante 4-5 días a 37°C. Las células T se estimulan utilizando DynaBeads anti-CD3/CD28 en una relación de 3:1 (células:perlas) como control positivo; las perlas se preparan según las instrucciones del fabricante. Los anticuerpos de ensayo se añaden al comienzo de la MLR y se incuban a lo largo de todo el período de cultivo. La detección de IL-2 e IFN- γ se lleva a cabo según las instrucciones del fabricante (eBioscience). Las mediciones de DO se determinan en un sistema Multiskan FC (Thermo).

En experimentos realizados esencialmente como se describe en este ensayo, el Anticuerpo C y el Anticuerpo E aumentan la secreción de IL-2 e IFN γ por parte de las células T activadas en la reacción de linfocitos mixtos con una potencia equivalente en comparación con nivolumab y pembrolizumab.

Tabla 4: Múltiplo de cambio de secreción de IL-2 frente a IgG control

IgG	Concentración de IgG					
	100 nM	10 nM	1 nM	0,1 nM	0,01 nM	
Pembrolizumab	2,03	2,49	2,04	1,47	1,06	
Nivolumab	2,37	2,44	1,72	1,26	1,09	
Anticuerpo A	2,28	1,87	1,23	1,15	1,37	
Anticuerpo C	2,62	2,29	1,83	1,15	1,01	
Anticuerpo E	3,20	2,61	1,95	1,21	1,13	
	Citoquina en sobrenadante	Concentración de IgG				
		100 nM	10 nM	1 nM	0,1 nM	0,01 nM
IgG control	IL-2 (pg/ml)	619,16	521,57	500,33	508,82	515,02
	Dev.est. (pg/ml)	18,53	4,13	25,45	18,92	18,33
Pembrolizumab	IL-2 (pg/ml)	1257,59	1299,83	1021,63	749,33	545,48
	Dev.est. (pg/ml)	27,37	13,42	37,56	33,53	11,21
Nivolumab	IL-2 (pg/ml)	1469,85	1274,69	858,20	641,13	562,30
	Dev.est. (pg/ml)	55,01	68,79	44,24	23,40	33,04
Anticuerpo A	IL-2 (pg/ml)	1410,46	975,38	617,86	585,50	707,77
	Dev.est. (pg/ml)	41,38	27,88	49,01	8,39	27,93
Anticuerpo C	IL-2 (pg/ml)	1622,02	1194,17	913,62	587,10	518,69
	Dev.est. (pg/ml)	49,88	46,17	30,118	42,17	12,79
Anticuerpo E	IL-2 (pg/ml)	1983,95	1361,71	977,51	614,19	580,24
	Dev.est. (pg/ml)	119,32	57,80	20. 95	15,81	12,83

Tabla 5: Múltiplo de cambio de secreción de IFN γ frente a IgG control

IgG	Concentración de IgG					
	100 nM	10 nM	1 nM	0,1 nM	0,01 nM	
Pembrolizumab	1,78	1,77	1,76	1,99	1,03	
Nivolumab	1,97	1,88	1,58	1,53	0,84	
Anticuerpo A	1,52	1,37	1,11	1,49	1,49	
Anticuerpo C	1,84	1,79	1,82	1,50	0,97	
Anticuerpo E	1,76	2,01	1,86	1,26	0,96	
	Citoquina en sobrenadante	Concentraciones de IgG				
		100 nM	1,0 nM	1 nM	0,1 nM M	0,01 nM
IgG control	IFN γ (pg/ml)	14936,03	13497,03	11603,92	110077,43	14881,91
	Dev.est. (pg/ml)	331,65	912,08	815,69	1400,66	453,67
Pembrolizumab	IFN γ (pg/ml)	26598,52	23903,29	20390,76	218944,58	15326,75
	Dev.est. (pg/ml)	1143,84	409,35	12774,53	1038,25	280,19
Nivolumab	IFN γ (pg/ml)	29482,91	25333,89	18296,62	16820,33	12487,21
	Dev.est. (pg/ml)	3935,40	3201,10	203,28	725,93	613,05
Anticuerpo A	IFN γ (pg/ml)	22631,06	18442,75	12915,14	16368,19	22121,86
	Dev.est. (pg/ml)	712,64	3029,49	1683,58	580,077	160,46
Anticuerpo C	IFN γ (pg/ml)	27443,11	24094,79	211136,75	16460,20	14382,09
	Dev.est. (pg/ml)	1036,81	888,47	936,17	914,50	929,68
Anticuerpo E	IFN γ (pg/ml)	26262,69	27124,92	21575,50	13825,35	14331,43
	Dev.est. (pg/ml)	898,53	1884,76	508,65	513,84	1708,45

Modelo de tumor

- 5 Se puede medir la actividad inmunomoduladora *in vivo* de los anticuerpos de la presente invención con el modo de tumor MC38 *in vivo*. Se inoculan ratones C57B1/6 por vía subcutánea con células de cáncer de colon murino MC38 2×10^6 por ratón para establecer el modelo portador de tumor. Los ratones se seleccionan 10 días después de la inoculación del tumor con volúmenes de tumor entre 34,81 mm³ ~ 148,24 mm³ y luego se dividen en cinco grupos. Estos grupos incluyen un grupo de control, RMP1-14 (Bio X Cell), Compuesto C-2.5, Compuesto C-5 y Compuesto C-10 (n = 10). El grupo RMP1-14 recibe una dosis de 10 mg/kg. A los grupos de Compuesto C-2.5, Compuesto C-5 y Compuesto C-10 se les administran 2,5 mg/kg, 5 mg/kg y 10 mg/kg de 11430, respectivamente (Compuesto C S228P IgG4 producido en células HEK293).
- 10
- 15 El grupo de control recibe un volumen igual de solución salina, y todos los grupos se dosifican mediante inyección intraperitoneal, con una frecuencia de dosis de 2 veces por semana durante 4 semanas. Se lleva a cabo la monitorización semanal del peso corporal del animal y el volumen del tumor (utilizando la fórmula $V=L \times W^2/2$). Después del experimento, los tumores se fotografían y pesan para calcular el peso del tumor y para calcular la inhibición relativa del tumor.
- 20 En experimentos realizados esencialmente como se describe en este ensayo, los resultados demuestran que la administración de RMP1-14 y el Compuesto C no tiene efecto alguno sobre el peso del animal. RMP1-14 y el compuesto C muestran un efecto antitumoral significativo después de una semana de administración. Los tres grupos de dosis del Compuesto C tienen mayores efectos antitumorales (reducción del volumen del tumor) en comparación con el grupo RMP1-14. En los grupos Compuesto C-2.5 y Compuesto C-10, 1 y 2 ratones, respectivamente,

presentaron una regresión completa del tumor. Después del tratamiento, el peso del tumor se reduce significativamente por el RMP1-14 y los tres grupos del Compuesto C en comparación con el grupo de control. El grupo RMP1-14 tenía un valor relativo de inhibición del tumor de 55,03%, con los grupos Compuesto C -2,5, Compuesto C -5 y Compuesto C -10 con valores relativos de inhibición del tumor de 69,70%, 76,53% y 81,04%, respectivamente, demostrando una forma dependiente de la dosis del Compuesto C sobre el peso del tumor. Por lo tanto, Compuesto C tiene una eficacia antitumoral significativa en ratones portadores de tumores y tiene un mejor efecto que el clon de control positivo RMP1-14.

Secuencias de Aminoácidos y Nucleótidos

SEQ ID NO: 1 (PD-1 humana)
 MQIPQAPWPVVWAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFT
 CSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFH
 MSVVRARRNDSGTLYCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPA
 GQFQTLVVGTVVGGLLGSLVLLVWVLAVICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVP
 VFSVDYGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSGMGTSSPARRGSADGPR
 SAQPLRPEDGHCSWPL

SEQ ID NO: 2 (HCDR1 de Anticuerpo A) KASGYTFTSYMH

SEQ ID NO: 3 (HCDR1 de Anticuerpo B) KASGYTFEGYYMH

SEQ ID NO: 4 (HCDR1 de Anticuerpo C) KASGYTFTAQYMH

SEQ ID NO: 5 (HCDR1 de Anticuerpo D) KASGYTFEKYYMH

SEQ ID NO: 6 (HCDR1 de Anticuerpo E) KASGYTFTSNYMH

SEQ ID NO: 7 (HCDR1 de Anticuerpo F) KASGYTFSAYMH

SEQ ID NO: 8 (HCDR2 de Anticuerpo A) IINPSGGSTSYAQKFQG

SEQ ID NO: 9 (HCDR2 de Anticuerpo B) IINPEGGETSYAQKFQG

SEQ ID NO: 10 (HCDR2 de Anticuerpo C) IINPSGGETGYAQKFQG

SEQ ID NO: 11 (HCDR2 de Anticuerpo E) IINPSEGSTGYAQKFQG

SEQ ID NO: 12 (HCDR2 de Anticuerpos D y F) IINPDGGSTGYAQKFQG

SEQ ID NO: 13 (HCDR3 de Anticuerpos A-F) AKEGVADGYGLVDV

SEQ ID NO: 14 (LCDR1 de Anticuerpos A-F) RASQSVSSYLA

SEQ ID NO: 15 (LCDR2 de Anticuerpos A-F) YDASKRAT

SEQ ID NO: 16 (LCDR3 de Anticuerpos A-F) DQRNNWPLT

SEQ ID NO: 17 (HCVR de Anticuerpo A)
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINP
 SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSSTVYMELSSLRSEDYAVYYCAKEGVADGYG
 LVDVWGQGTMTVSS

SEQ ID NO: 18 (HCVR de Anticuerpo B)
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEGYYMHVVRQAPGQGLEWMGIIN
 PEGGETSYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCAKEGVADGY
 GLVDVWGQGTMTVSS

SEQ ID NO: 19 (HCVR de Anticuerpo C)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAQYMHWVRQAPGQGLEWMGIIN
PSGGETGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAKEGVADGY
GLVDVWGQGTMTVSS

SEQ ID NO: 20 (HCVR de Anticuerpo D)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEKYYMHWVRQAPGQGLEWMGIIN
PDGGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAKEGVADGY
GLVDVWGQGTMTVSS

SEQ ID NO: 21 (HCVR de Anticuerpo E)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSNYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP
SEGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAKEGVADGYG
LVDVWGQGTMTVSS

SEQ ID NO: 22 (HCVR de Anticuerpo F)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSAYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP
DGGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAKEGVADGYG
LVDVWGQGTMTVSS

SEQ ID NO: 23 (LCVR de Anticuerpos A-F)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRAT
GIPARFSGSGSGTDFLTISLSEPEDFAVYYCDQRNNWPLTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 24 (HC de Anticuerpos A - S228P IgG4)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP
SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAKEGVADGYG
LVDVWGQGTMTVISSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD
KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALH
NHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 25 (HC de Anticuerpos B - S228P IgG4)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEGYYMHWVRQAPGQGLEWMGIIN
PEGGETSYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCAKEGVADGY
GLVDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV

DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED
PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREAL
HNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 26 (HC de Anticuerpos C - S228P IgG4)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAQYMHWVRQAPGQGLEWMGIIN
PSGGETGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEGVADGY
GLVDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKV
DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED
PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEAL
HNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO: 27 (HC de Anticuerpos D - S228P IgG4)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEKYYMHWVRQAPGQGLEWMGIIN
PDGGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEGVADGY
GLVDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKV
DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED
PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEAL
HNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO: 28 (HC de Anticuerpos E - S228P IgG4)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSNYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP
SEGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEGVADGYG
LVDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVD
KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALH
NHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO: 29 (HC de Anticuerpos F - S228P IgG4)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP
DGGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEGVADGYG
LVDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVD
KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALH
NHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO: 30 (LC de Anticuerpos A-F)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCDQRNNWPLTFGGGKVEIKRTVA
PSVFIAPPDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 31 (ADN de HC de Anticuerpos A - S228P IgG4)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAG
TGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAC
TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACC
CTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGA
TCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAAGAGGGAGTGGCCGACGGAT
ATGGATTGGTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCATCTCCTCAGC
CAGCACCAAGGGACCCTCCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTGACAGCAGGTCCACCA
GCGAATCCACCGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAAGACTACTTTCCCGAGCCT
GTGACCGTGAGCTGGAACCTCCGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACATTTC
CTGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCGTGGTGACAGTC
CCCAGCAGCAGCCTGGGAACCAAGACCTACACCTGCAACGTCGACCACAAGC
CTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGTCCAAATATGGCCCCCCTG
CCCTCCTTGTCCTCGCTCCTGAGTTCTCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCC
TCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAGGTGACCTGT
GTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCTGAGGTGCAATTCAACTGGTACG
TGGACGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGT
TCAACAGCACCTACCGGGTCGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGG
CTCAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCTCAATAAGGGCCTGCCCTCCT
CCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGACAACCCCGTGAGCCCCAGGT
GTACACCCTGCCTCCTTCCCAGGAGGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTC
ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCTTCCGACATCGCCGTGGAATGGGAGTC
CAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACAACCCCCCTGTCTGGACAGC
GACGGCTCCTTCTTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGC
AGGAGGGCAACGTGTTTAGCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCTGCACAACCA
CTACACCCAGAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGATGA

SEQ ID NO: 32 (ADN de Anticuerpos B - S228P IgG4)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAG
TGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCGAGGGTTACTATATGCAC
TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACC
CTGAGGGTGGTGAAGACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGA
TCTGACGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAAGAGGGAGTGGCCGACGGAT
ATGGATTGGTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCAGC
CAGCACCAAGGGACCCTCCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTGACAGCAGGTCCACCA
GCGAATCCACCGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAAGACTACTTTCCCGAGCCT
GTGACCGTGAGCTGGAACCTCCGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACATTTC
CTGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCGTGGTGACAGTC
CCCAGCAGCAGCCTGGGAACCAAGACCTACACCTGCAACGTCGACCACAAGC
CTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGTCCAAATATGGCCCCCCTG
CCCTCCTTGTCCTCGCTCCTGAGTTCTCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCC
TCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAGGTGACCTGT
GTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCTGAGGTGCAATTCAACTGGTACG
TGGACGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGT
TCAACAGCACCTACCGGGTCGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGG
CTCAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCTCAATAAGGGCCTGCCCTCCT
CCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGACAACCCCGTGAGCCCCAGGT
GTACACCCTGCCTCCTTCCCAGGAGGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTC
ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCTTCCGACATCGCCGTGGAATGGGAGTC
CAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACAACCCCCCTGTCTGGACAGC
GACGGCTCCTTCTTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGC
AGGAGGGCAACGTGTTTAGCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCTGCACAACCA
CTACACCCAGAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGATGA

SEQ ID NO: 33 (ADN de HC de Anticuerpos C - S228P IgG4)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAG
TGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCGCTCAGTATATGCAC
TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACC
CTAGTGGTGGTGAGACAGGGTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGA
TCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAAGAGGGAGTGGCCGACGGAT
ATGGATTGGTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCAACCGTCTCCTCAGC
CAGCACCAAGGGACCCTCCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTGACGAGGTCCACCA
GCGAATCCACCGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAAGACTACTTTCCCGAGCCT
GTGACCGTGAGCTGGAACCTCCGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACATTTC
CTGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCTCGTGGTGACAGTC
CCCAGCAGCAGCCTGGGAACCAAGACCTACACCTGCAACGTCGACCACAAGC
CTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGTCCAAATATGGCCCCCCTG
CCCTCCTTGTCCTCGCTCCTGAGTTCTTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCC
TCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAGGTGACCTGT
GTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCTGAGGTGCAATTCAACTGGTACG
TGGACGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGT

TCAACAGCACCTACCGGGTCTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGG
CTCAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTTCCAATAAGGGCCTGCCCTCCT
CCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGACAACCCCGTGAGCCCCAGGT
GTACACCCTGCCTCCTTCCCAGGAGGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTC
ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAATGGGAGTC
CAACGGCCAGCCCCGAGAACAATAAGACAACCCCCCTGTCTTGACAGC
GACGGCTCCTTCTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGC
AGGAGGGCAACGTGTTTAGCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCTGCACAACCA
CTACACCCAGAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGATGA

SEQ ID NO: 34 (ADN de HC de Anticuerpos DF - S228P IgG4)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAG
TGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCGAGAAGTACTATATGCAC
TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACC
CTGATGGTGGTAGCACAGGGTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGA
TCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAAGAGGGAGTGGCCGACGGAT
ATGGATTGGTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCAACCGTCTCCTCAGC
CAGCACCAAGGGACCCTCCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTGACGAGGTCCACCA
GCGAATCCACCGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAAGACTACTTTCCCGAGCCT
GTGACCGTGAGCTGGAACCTCCGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACATTTC
CTGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCTCGTGGTGACAGTC
CCCAGCAGCAGCCTGGGAACCAAGACCTACACCTGCAACGTCGACCACAAGC
CTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGTCCAAATATGGCCCCCCTG
CCCTCCTTGTCCTCGCTCCTGAGTTCTTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCC
TCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAGGTGACCTGT
GTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCTGAGGTGCAATTCAACTGGTACG
TGGACGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGT
TCAACAGCACCTACCGGGTCTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGG
CTCAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTTCCAATAAGGGCCTGCCCTCCT
CCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGACAACCCCGTGAGCCCCAGGT
GTACACCCTGCCTCCTTCCCAGGAGGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTC
ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAATGGGAGTC
CAACGGCCAGCCCCGAGAACAATAAGACAACCCCCCTGTCTTGACAGC
GACGGCTCCTTCTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGC
AGGAGGGCAACGTGTTTAGCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCTGCACAACCA
CTACACCCAGAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGATGA

SEQ ID NO: 35 (ADN de HC de Anticuerpos E - S228P IgG4)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAG
TGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCAATTATATGCAC
TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACC
CTAGTGAGGGTAGCACAGGTTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGA
TCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAAGAGGGAGTGGCCGACGGAT
ATGGATTGGTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCAGC
CAGACCAAGGGACCCTCCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTGACAGAGGTCCACCA
GCGAATCCACCGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAAGACTACTTTCCCGAGCCT
GTGACCGTGAGCTGGAACCTCCGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACATTT
CTGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACAGTC
CCCAGCAGCAGCCTGGGAACCAAGACCTACACCTGCAACGTCGACCACAAGC
CTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGTCCAAATATGGCCCCCCTG
CCCTCCTTGTCCTCGCTCCTGAGTTCCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCCCTGTTCC
TCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAGGTGACCTGT
GTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCTGAGGTGCAATTCAACTGGTACG
TGGACGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGT
TCAACAGCACCTACCGGGTCGTTCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGG
CTAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGGCCTGCCCTCCT
CCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGAGCAACCCCGTGAGCCCCAGGT
GTACACCCTGCCTCCTTCCAGGAGGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTC
ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAATGGGAGTC
CAACGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGACAACCCCCCTGTCTGGACAGC
GACGGCTCCTTCTTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGC
AGGAGGGCAACGTGTTTAGCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCTGCACAACCA
CTACACCCAGAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGATGA

SEQ ID NO: 36 (ADN de HC de Anticuerpos F - S228P IgG4)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAG
TGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCAGTGCCTACTATATGCAC
TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACC
CTGATGGTGGTAGCACAGGGTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGA
TCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAAGAGGGAGTGGCCGACGGAT
ATGGATTGGTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCAGC
CAGACCAAGGGACCCTCCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTGACAGAGGTCCACCA
GCGAATCCACCGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAAGACTACTTTCCCGAGCCT
GTGACCGTGAGCTGGAACCTCCGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACATTT
CTGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACAGTC
CCCAGCAGCAGCCTGGGAACCAAGACCTACACCTGCAACGTCGACCACAAGC
CTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGTCCAAATATGGCCCCCCTG
CCCTCCTTGTCCTCGCTCCTGAGTTCCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCCCTGTTCC
TCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAGGTGACCTGT
GTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCTGAGGTGCAATTCAACTGGTACG
TGGACGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGT
TCAACAGCACCTACCGGGTCGTTCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGG
CTAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGGCCTGCCCTCCT
CCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGAGCAACCCCGTGAGCCCCAGGT
GTACACCCTGCCTCCTTCCAGGAGGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTC
ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAATGGGAGTC
CAACGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGACAACCCCCCTGTCTGGACAGC
GACGGCTCCTTCTTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGC
AGGAGGGCAACGTGTTTAGCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCTGCACAACCA
CTACACCCAGAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGATGA

SEQ ID NO: 37 (ADN de LC de Anticuerpos C y E)

GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG
AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT
ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAA
AAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC
TTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTG
TGACCAGAGAAACAATTGGCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG
ATCAAACGGACCGTGGCTGCCCCCTAGCGTGTTTCATCTTCCCTCCCTCCGATGA
GCAGCTCAAGTCCGGCACAGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTACC
CCCGGGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCTCTGCAGTCCGGCAA
TTCCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACTCCCTG
AGCTCCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTACG
CCTGCGAGGTCACCCATCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAAC
CGGGGCGAGTGCTGATGA

SEQ ID NO: 38 (PD-1 de ratón)

MWVRQVPWSFTWAVLQLSWQSGWLLEVPNGPWRS�TFYPAWLTVSEGANATF
TCSLSNWSEDLMLNWNRLSPSNQTEKQAAFCNGLSQPVQDARFQIIQLPNRHDF
HMNILDTRRNDSGIYLCGAISLHPKAKIEESPGAELVVTERTLETSTRYPSPSPKPE
GRFQGMVIGIMSALVGIPVLLLLAWALAVFCSTSMSEARGAGSKDDTLKEEPSAA
PVPSVAYEELDFQGREKTPELPTACVHTEYATIVFTEGLGASAMGRRGSADGLQG
PRPPRHEDGHCSWPL

5

LISTA DE SECUENCIAS

[0086]

<110> Innovent Biologics (Suzhou) Co., Ltd.
<120> Anticuerpos anti-PD-1
<130> X20881
<160> 38
<170> PatentIn versión 3.5
<210> 1
<211> 288
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1

10

15

ES 2 876 407 T3

Met	Gln	Ile	Pro	Gln	Ala	Pro	Trp	Pro	Val	Val	Trp	Ala	Val	Leu	Gln	1	5	10	15
Leu	Gly	Trp	Arg	Pro	Gly	Trp	Phe	Leu	Asp	Ser	Pro	Asp	Arg	Pro	Trp	20	25	30	
Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Ser	Pro	Ala	Leu	Leu	Val	Val	Thr	Glu	Gly	Asp	35	40	45	
Asn	Ala	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Ser	Glu	Ser	Phe	Val	50	55	60	
Leu	Asn	Trp	Tyr	Arg	Met	Ser	Pro	Ser	Asn	Gln	Thr	Asp	Lys	Leu	Ala	65	70	75	80
Ala	Phe	Pro	Glu	Asp	Arg	Ser	Gln	Pro	Gly	Gln	Asp	Cys	Arg	Phe	Arg	85	90	95	
Val	Thr	Gln	Leu	Pro	Asn	Gly	Arg	Asp	Phe	His	Met	Ser	Val	Val	Arg	100	105	110	
Ala	Arg	Arg	Asn	Asp	Ser	Gly	Thr	Tyr	Leu	Cys	Gly	Ala	Ile	Ser	Leu	115	120	125	
Ala	Pro	Lys	Ala	Gln	Ile	Lys	Glu	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Leu	Arg	Val	130	135	140	
Thr	Glu	Arg	Arg	Ala	Glu	Val	Pro	Thr	Ala	His	Pro	Ser	Pro	Ser	Pro	145	150	155	160
Arg	Pro	Ala	Gly	Gln	Phe	Gln	Thr	Leu	Val	Val	Gly	Val	Val	Gly	Gly	165	170	175	
Leu	Leu	Gly	Ser	Leu	Val	Leu	Leu	Val	Trp	Val	Leu	Ala	Val	Ile	Cys	180	185	190	
Ser	Arg	Ala	Ala	Arg	Gly	Thr	Ile	Gly	Ala	Arg	Arg	Thr	Gly	Gln	Pro	195	200	205	
Leu	Lys	Glu	Asp	Pro	Ser	Ala	Val	Pro	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Tyr	Gly	210	215	220	
Glu	Leu	Asp	Phe	Gln	Trp	Arg	Glu	Lys	Thr	Pro	Glu	Pro	Pro	Val	Pro	225	230	235	240
Cys	Val	Pro	Glu	Gln	Thr	Glu	Tyr	Ala	Thr	Ile	Val	Phe	Pro	Ser	Gly	245	250	255	
Met	Gly	Thr	Ser	Ser	Pro	Ala	Arg	Arg	Gly	Ser	Ala	Asp	Gly	Pro	Arg	260	265	270	
Ser	Ala	Gln	Pro	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Gly	His	Cys	Ser	Trp	Pro	Leu	275	280	285	

<210> 2
<211> 13

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción Sintética
 5 <400> 2
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 3
 <211> 13
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción Sintética
 <400> 3
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Glu Gly Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 15 <210> 4
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Construcción Sintética
 <400> 4
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Gln Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 5
 <211> 13
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción Sintética
 <400> 5
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Glu Lys Tyr Tyr Met His
 30 1 5 10
 <210> 6
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Construcción Sintética
 <400> 6
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 7
 40 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción Sintética
 45 <400> 7
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ala Tyr Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 8
 <211> 17
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción Sintética
 <400> 8

	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
	1				5					10					15	
	Gly															
5	<210> 9															
	<211> 17															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Construcción Sintética															
10	<400> 9															
	Ile	Ile	Asn	Pro	Glu	Gly	Gly	Glu	Thr	Ser	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
	1				5					10					15	
	Gly															
	<210> 10															
	<211> 17															
	<212> PRT															
15	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Construcción Sintética															
	<400> 10															
	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Glu	Thr	Gly	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
	1				5					10					15	
	Gly															
20	<210> 11															
	<211> 17															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
25	<223> Construcción Sintética															
	<400> 11															
	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Thr	Gly	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
	1				5					10					15	
	Gly															
	<210> 12															
	<211> 17															
30	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Construcción Sintética															
	<400> 12															
	Ile	Ile	Asn	Pro	Asp	Gly	Gly	Ser	Thr	Gly	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
	1				5					10					15	
	Gly															
35	<210> 13															
	<211> 14															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
40	<220>															
	<223> Construcción Sintética															
	<400> 13															
	Ala	Lys	Glu	Gly	Val	Ala	Asp	Gly	Tyr	Gly	Leu	Val	Asp	Val		
	1				5					10						

5 <210> 14
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción Sintética
 <400> 14
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10
 10 <210> 15
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción Sintética
 <400> 15
 Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr
 1 5
 15 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción Sintética
 <400> 16
 Asp Gln Arg Asn Asn Trp Pro Leu Thr
 1 5
 25 <210> 17
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Construcción Sintética
 <400> 17
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

 Ala Lys Glu Gly Val Ala Asp Gly Tyr Gly Leu Val Asp Val Trp Gly
 100 105 110

 Gln Gly Thr Met Val Thr Ile Ser Ser
 115 120
 <210> 18

<211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Construcción Sintética
 <400> 18
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

 Ala Lys Glu Gly Val Ala Asp Gly Tyr Gly Leu Val Asp Val Trp Gly
 100 105 110

 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 10 <210> 19
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Construcción Sintética
 <400> 19

ES 2 876 407 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Gly Val Ala Asp Gly Tyr Gly Leu Val Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción Sintética

<400> 20

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Gly Val Ala Asp Gly Tyr Gly Leu Val Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción Sintética

<400> 21

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

5

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Gly Val Ala Asp Gly Tyr Gly Leu Val Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 22

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción Sintética

<400> 22

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Gly Val Ala Asp Gly Tyr Gly Leu Val Asp Val Trp Gly
 100 105 110

10

15

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 23
 <211> 107
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción Sintética
 <400> 23
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Asp Gln Arg Asn Asn Trp Pro Leu
 85 90 95

 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 10 <210> 24
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Construcción Sintética
 <400> 24
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

ES 2 876 407 T3

35	40	45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe 50 55 60		
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr 65 70 75 80		
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95		
Ala Lys Glu Gly Val Ala Asp Gly Tyr Gly Leu Val Asp Val Trp Gly 100 105 110		
Gln Gly Thr Met Val Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser 115 120 125		
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala 130 135 140		
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val 145 150 155 160		
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala 165 170 175		
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val 180 185 190		
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His 195 200 205		
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly 210 215 220		
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser 225 230 235 240		
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg 245 250 255		
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro 260 265 270		
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala 275 280 285		

ES 2 876 407 T3

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 25

<211> 448

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción Sintética

<400> 25

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

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

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

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

5

10

ES 2 876 407 T3

50						55										60
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Lys	Glu	Gly	Val	Ala	Asp	Gly	Tyr	Gly	Leu	Val	Asp	Val	Trp	Gly	
			100					105					110			
Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	
		115					120					125				
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	
	130					135					140					
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	
145					150				155						160	
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	
				165					170					175		
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	
			180					185					190			
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	
		195					200					205				
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	
	210					215					220					
Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
225					230					235					240	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
				245					250					255		
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	
			260					265					270			
Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
		275					280					285				
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
	290					295					300					

ES 2 876 407 T3

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 26

<211> 448

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción Sintética

<400> 26

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

5

10

ES 2 876 407 T3

65					70						75				80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Glu	Gly	Val	Ala	Asp	Gly	Tyr	Gly	Leu	Val	Asp	Val	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		115					120					125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala
	130					135					140				
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145					150					155					160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
				165					170					175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
			180					185					190		
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His
		195					200					205			
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly
	210					215					220				
Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
				245					250					255	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro
			260					265					270		
Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
		275					280					285			
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
	290					295					300				
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305					310					315					320

ES 2 876 407 T3

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 27
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción Sintética
 <400> 27
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Glu Lys Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Asn Pro Asp Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

5

10

ES 2 876 407 T3

85					90					95						
Ala	Lys	Glu	Gly	Val	Ala	Asp	Gly	Tyr	Gly	Leu	Val	Asp	Val	Trp	Gly	
100					105					110						
Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	
115					120					125						
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	
130					135					140						
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	
145					150					155					160	
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	
165					170					175						
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	
180					185					190						
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	
195					200					205						
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	
210					215					220						
Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
225					230					235					240	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
245					250					255						
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	
260					265					270						
Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
275					280					285						
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
290					295					300						
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	
305					310					315					320	
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	
325					330					335						

ES 2 876 407 T3

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 28

<211> 448

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción Sintética

<400> 28

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Gly Val Ala Asp Gly Tyr Gly Leu Val Asp Val Trp Gly

5

10

ES 2 876 407 T3

100	105	110
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala		
130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
145	150	155
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
	165	170
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
	180	185
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His		
	195	200
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly		
	210	215
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser		
225	230	235
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
	245	250
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro		
	260	265
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
	275	280
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
	290	295
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr		
	325	330
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
	340	345
		350

ES 2 876 407 T3

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 29

<211> 448

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción Sintética

<400> 29

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Gly Val Ala Asp Gly Tyr Gly Leu Val Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

5

10

ES 2 876 407 T3

115		120		125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala				
130		135		140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val				
145		150		155
				160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala				
		165		170
				175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val				
		180		185
				190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His				
		195		200
				205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly				
210		215		220
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser				
225		230		235
				240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg				
		245		250
				255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro				
		260		265
				270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala				
275		280		285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val				
290		295		300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr				
305		310		315
				320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr				
		325		330
				335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu				
		340		345
				350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys				
355		360		365

ES 2 876 407 T3

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 30

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción Sintética

<400> 30

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Asp Gln Arg Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

5

10

ES 2 876 407 T3

130

135

140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 31

<211> 1350

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción Sintética

<400> 31

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt ggcacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggttag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc caaagaggga 300

gtggccgacg gatattggatt ggtagacgta tggggtcagg gtacaatggt caccatctcc 360

tcagccagca ccaagggacc ctccgtgttc cctctggctc cttgcagcag gtccaccagc 420

gaatccaccg ctgccctggg ctgtctggtg aaagactact ttcccgagcc tgtgaccgtg 480

agctggaact ccggcgctct gaccagcggc gtgcacacat ttcttgccgt gctgcagagc 540

tccggcctgt actccctgtc ctccgtggtg acagtcccca gcagcagcct gggaaccaag 600

acctacacct gcaacgtcga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa gaggggtggag 660

tccaaatatg gccccccctg cctccttgt cccgctcctg agttcctggg cggcccttcc 720

gtgttcctgt tccctoccaa gcccaaggac accctgatga tctcccgac ccccgaggtg 780

acctgtgtgg tggtaggagc gtcccaggag gaccctgagg tgcaattcaa ctggtacgtg 840

gacggcgctg aggtgcacaa cgccaagacc aagccccggg aggagcagtt caacagcacc 900

taccgggtcg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctcaacgg caaggagtac 960

5

10

ES 2 876 407 T3

	aagtgcaaag tgtccaataa gggcctgccc tcctccatcg agaagaccat ctccaaggcc	1020
	aagggacaac cccgtgagcc ccaggtgtac accctgcctc cttcccagga ggagatgacc	1080
	aagaatcagg tgtccctcac ctgcctggtg aagggcttct acccttccga catcgccgtg	1140
	gaatgggagt ccaacggcca gcccgagaac aactacaaga caaccccccc tgtcctggac	1200
	agcgacggct ccttctttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagccg gtggcaggag	1260
	ggcaacgtgt ttagctgtag cgtcatgcac gaggccctgc acaaccacta caccagaaa	1320
	tcctgtccc tgtccctggg caagtgatga	1350
	<210> 32	
	<211> 1350	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Construcción Sintética	
	<400> 32	
	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
	tcctgcaagg catctggata caccttcgag ggttactata tgcactgggt gcgacaggcc	120
	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaaccctg aggggtggtga gacaagctac	180
	gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac	240
	atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggcggtgt actactgccc caaagagggg	300
	gtggccgacg gatattgatt ggtagacgta tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc	360
	tcagccagca ccaagggacc ctccgtgttc cctctggctc cttgcagcag gtccaccagc	420
	gaatccaccg ctgccctggg ctgtctggtg aaagactact ttcccagacc tgtgaccgtg	480
	agctggaact ccggcgctct gaccagcggc gtgcacacat ttcttgccgt gctgcagagc	540
	tcgggcctgt actccctgtc ctccgtggtg acagtcccca gcagcagcct gggaaccaag	600
	acctacacct gcaacgtcga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa gaggggtggag	660
	tccaaatatg gccccccctg ccctccttgt cccgctcctg agttcctggg cggcccttcc	720
	gtgttcctgt tccctoccaa gcccaaggac accctgatga tctcccggac ccccaggtg	780
	acctgtgtgg tgggtggacgt gtcccaggag gaccctgagg tgcaattcaa ctggtacgtg	840
	gacggcgtcg aggtgcacaa cgccaagacc aagccccggg aggagcagtt caacagcacc	900
	taccgggtcg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctcaacgg caaggagtac	960
	aagtgcaaag tgtccaataa gggcctgccc tcctccatcg agaagaccat ctccaaggcc	1020
	aagggacaac cccgtgagcc ccaggtgtac accctgcctc cttcccagga ggagatgacc	1080
	aagaatcagg tgtccctcac ctgcctggtg aagggcttct acccttccga catcgccgtg	1140
	gaatgggagt ccaacggcca gcccgagaac aactacaaga caaccccccc tgtcctggac	1200
	agcgacggct ccttctttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagccg gtggcaggag	1260
	ggcaacgtgt ttagctgtag cgtcatgcac gaggccctgc acaaccacta caccagaaa	1320
	tcctgtccc tgtccctggg caagtgatga	1350
	<210> 33	
	<211> 1350	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
15		

<220>
 <223> Construcción Sintética
 <400> 33
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggt 60
 tcctgcaagg catctggata caccttcacc gctcagtata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtga gacagggtag 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgctc caaagaggga 300
 gtggccgacg gatattggatt ggtagacgta tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360
 tcagccagca ccaagggacc ctccgtgttc cctctggctc cttgcagcag gtccaccagc 420
 gaatccaccg ctgccctggg ctgtctggtg aaagactact ttcccgagcc tgtgaccgtg 480
 agctggaact ccggcgtctt gaccagcggc gtgcacacat ttcttggcgt gctgcagagc 540
 tccggcctgt actccctgtc ctccgtggtg acagtcccca gcagcagcct gggaaccaag 600
 acctacacct gcaacgtcga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa gagggtggag 660
 tccaaatatg gccccccctg ccctccttgt cccgctcctg agttcctggg cggcccttcc 720
 gtgttctctgt tccctcccaa gcccaaggac accctgatga tctcccgac ccccgagggtg 780
 acctgtgtgg tgggtggacgt gtcccaggag gaccctgagg tgcaattcaa ctggtacgtg 840
 gacggcgtcg aggtgcacaa cgccaagacc aagccccggg aggagcagtt caacagcacc 900
 taccgggtcg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctcaacgg caaggagtag 960
 aagtgcaaag tgtccaataa gggcctgccc tcctccatcg agaagaccat ctccaaggcc 1020
 aagggacaac cccgtgagcc ccagggtgtac accctgcctc cttcccagga ggagatgacc 1080
 aagaatcagg tgtccctcac ctgcctggtg aagggttctt acccttccga catcgccgtg 1140
 gaatgggagt ccaacggcca gcccgagaac aactacaaga caaccccccc tgtcctggac 1200
 agcgacggct ccttctttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagccg gtggcaggag 1260
 ggcaacgtgt ttagctgtag cgtcatgcac gaggccctgc acaaccacta caccagaaa 1320
 tccctgtccc tgtccctggg caagtgatga 1350
 <210> 34
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción Sintética
 <400> 34

5

10

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg catctggata caccttcgag aagtactata tgcactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaaccctg atggtggtag cacagggtag	180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc caaagaggga	300
gtggccgacg gatattggatt ggtagacgta tggggtcagg gtacaatgggt caccgtctcc	360
tcagccagca ccaagggacc ctccgtgttc cctctggctc cttgcagcag gtccaccagc	420
gaatccaccg ctgccctggg ctgtctggtg aaagactact ttcccgagcc tgtgaccgtg	480
agctggaact ccggcgctct gaccagcggc gtgcacacat ttcttgccgt gctgcagagc	540
tccggcctgt actccctgtc ctccgtggtg acagtcccca gcagcagcct gggaaccaag	600
acctacacct gcaacgtcga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa gagggtggag	660
tccaaatatg gccccccctg ccctccttgt cccgctcctg agttcctggg cggcccttcc	720
gtgttcctgt tccctcccaa gcccaaggac accctgatga tctcccgac ccccgaggtg	780
acctgtgtgg tgggtggacgt gtcccaggag gacctgagg tgcaattcaa ctggtacgtg	840
gacggcgtcg aggtgcacaa cgccaagacc aagccccggg aggagcagtt caacagcacc	900
taccgggtcg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctcaacgg caaggagtac	960
aagtgcaaag tgtccaataa gggcctgccc tcctccatcg agaagaccat ctccaaggcc	1020
aagggacaac cccgtgagcc ccaggtgtac accctgcctc cttcccagga ggagatgacc	1080
aagaatcagg tgtccctcac ctgcctgggtg aagggttct acccttccga catcgccgtg	1140
gaatgggagt ccaacggcca gcccgagaac aactacaaga caaccccccc tgtcctggac	1200
agcgacggct ccttctttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagccg gtggcaggag	1260
ggcaacgtgt ttagctgtag cgtcatgcac gaggccctgc acaaccacta caccagaaa	1320
tccctgtccc tgtccctggg caagtgatga	1350
<210> 35	
<211> 1350	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Construcción Sintética	
<400> 35	

ES 2 876 407 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agcaattata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtgagggtag cacaggttac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc caaagaggga 300
gtggccgacg gatattggatt ggtagacgta tggggtcagg gtacaatgggt caccgtctcc 360
tcagccagca ccaagggacc ctccgtgttc cctctggctc cttgcagcag gtccaccagc 420
gaatccaccg ctgccctggg ctgtctggtg aaagactact ttcccgagcc tgtgaccgtg 480
agctggaact ccggcgctct gaccagcggc gtgcacacat ttctgccgt gctgcagagc 540
tccggcctgt actccctgtc ctccgtggtg acagtcccca gcagcagcct gggaaccaag 600
acctacacct gcaacgtcga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa gaggggtggag 660
tccaaatatg gccccccctg ccctccttgt ccgctcctg agttcctggg cggcccttcc 720
gtgttcctgt tccctcccaa gcccaaggac accctgatga tctcccgac ccccgaggtg 780
acctgtgtgg tgggtggacgt gtcccaggag gaccctgagg tgcaattcaa ctggtacgtg 840
gacggcgtcg aggtgcacaa cgccaagacc aagccccggg aggagcagtt caacagcacc 900
taccgggtcg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctcaacgg caaggagtac 960
aagtgc aaag tgtccaataa gggcctgccc tcctccatcg agaagaccat ctccaaggcc 1020
aagggacaac cccgtgagcc ccaggtgtac accctgcctc cttcccagga ggagatgacc 1080
aagaatcagg tgtccctcac ctgcctgggtg aagggttct acccttccga catcgccgtg 1140
gaatgggagt ccaacggcca gcccgagaac aactacaaga caaccccccc tgtcctggac 1200
agcgacggct ccttctttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagccg gtggcaggag 1260
ggcaacgtgt ttagctgtag cgtcatgcac gaggccctgc acaaccacta caccagaaa 1320
tcctgtccc tgtccctggg caagtgatga 1350

<210> 36

<211> 1350

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción Sintética

<400> 36

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcagt gcgtactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

ES 2 876 407 T3

cctggacaag	ggcttgagt	gatgggaata	atcaaccctg	atggtggtag	cacagggtac	180
gcacagaagt	tccagggcag	agtcaccatg	accagggaca	cgtccacgag	cacagtctac	240
atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggcgggtg	actactgctc	caaagaggga	300
gtggccgacg	gatatggatt	ggtagacgta	tggggctcag	gtacaatggt	caccgtctcc	360
tcagccagca	ccaagggacc	ctccgtgttc	cctctggctc	cttgacgacg	gtccaccagc	420
gaatccaccg	ctgccctggg	ctgtctggtg	aaagactact	ttcccgagcc	tgtgaccgtg	480
agctggaact	cggcgctct	gaccagcggc	gtgcacacat	ttcctgccgt	gctgcagagc	540
tccggcctgt	actccctgtc	ctccgtggtg	acagtcccca	gcagcagcct	gggaaccaag	600
acctacacct	gcaacgtcga	ccacaagcct	tccaacacca	aggtggacaa	gagggtggag	660
tccaaatatg	gccccccctg	ccctccttgt	cccgtcctg	agttcctggg	cggcccttcc	720
gtgttcctgt	tccctcccaa	gcccaaggac	accctgatga	tctcccgac	ccccgaggtg	780
acctgtgtgg	tgggtggacgt	gtcccaggag	gaccctgagg	tgcaattcaa	ctggtacgtg	840
gacggcgtcg	aggtgcacaa	cgccaagacc	aagccccggg	aggagcagtt	caacagcacc	900
taccgggtcg	tgtccgtgct	gaccgtgctg	caccaggatt	ggctcaacgg	caaggagtac	960
aagtgcaaag	tgtccaataa	gggcctgccc	tcctccatcg	agaagaccat	ctccaaggcc	1020
aagggacaac	cccgtgagcc	ccagggtgtac	accctgcctc	cttcccagga	ggagatgacc	1080
aagaatcagg	tgtccctcac	ctgcctggtg	aagggtctct	acccttccga	catcgccgtg	1140
gaatgggagt	ccaacggcca	gcccagagaac	aactacaaga	caaccccccc	tgtcctggac	1200
agcgacggct	ccttctttct	gtacagcagg	ctgaccgtgg	acaagagccg	gtggcaggag	1260
ggcaacgtgt	ttagctgtag	cgatcatgcac	gaggccctgc	acaaccacta	caccagaaaa	1320
tccctgtccc	tgtccctggg	caagtgtatga				1350
<210>	37					
<211>	648					
<212>	ADN					
<213>	Secuencia artificial					
<220>						
<223>	Construcción Sintética					
<400>	37					
gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgtagc	agctacttag	cctggtacca	acagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatgat	gcacccaaaa	gggccactgg	catcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagac	ttactctca	ccatcagcag	cctagagcct	240
gaagattttg	cagtttatta	ctgtgaccag	agaaacaatt	ggcctctcac	ttttggcgga	300
gggaccaagg	ttgagatcaa	acggaccgtg	gctgccccta	gcgtgttcat	cttccctccc	360
tccgatgagc	agctcaagtc	cggcacagcc	agcgtggtgt	gcctgctgaa	taacttctac	420
ccccgggagg	ccaaagtgca	gtggaagggtg	gacaacgctc	tgcagtccgg	caattcccag	480
gagagcgtca	ccgagcagga	cagcaaggac	agcacctact	ccctgagctc	caccctgacc	540
ctgagcaagg	ccgactacga	gaagcacaag	gtctacgcct	gcgaggtcac	ccatcagggc	600
ctgtccagcc	ccgtgaccaa	gtccttcaac	cggggcgagt	gctgatga		648

<210> 38
 <211> 288
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

5 <400> 38

Met Trp Val Arg Gln Val Pro Trp Ser Phe Thr Trp Ala Val Leu Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Trp Gln Ser Gly Trp Leu Leu Glu Val Pro Asn Gly Pro Trp
 20 25 30

Arg Ser Leu Thr Phe Tyr Pro Ala Trp Leu Thr Val Ser Glu Gly Ala
 35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Leu Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Met
 50 55 60

Leu Asn Trp Asn Arg Leu Ser Pro Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala
 65 70 75 80

Ala Phe Cys Asn Gly Leu Ser Gln Pro Val Gln Asp Ala Arg Phe Gln
 85 90 95

Ile Ile Gln Leu Pro Asn Arg His Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp
 100 105 110

Thr Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
 115 120 125

His Pro Lys Ala Lys Ile Glu Glu Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val
 130 135 140

Thr Glu Arg Ile Leu Glu Thr Ser Thr Arg Tyr Pro Ser Pro Ser Pro
 145 150 155 160

Lys Pro Glu Gly Arg Phe Gln Gly Met Val Ile Gly Ile Met Ser Ala
 165 170 175

ES 2 876 407 T3

Leu Val Gly Ile Pro Val Leu Leu Leu Leu Ala Trp Ala Leu Ala Val
180 185 190

Phe Cys Ser Thr Ser Met Ser Glu Ala Arg Gly Ala Gly Ser Lys Asp
195 200 205

Asp Thr Leu Lys Glu Glu Pro Ser Ala Ala Pro Val Pro Ser Val Ala
210 215 220

Tyr Glu Glu Leu Asp Phe Gln Gly Arg Glu Lys Thr Pro Glu Leu Pro
225 230 235 240

Thr Ala Cys Val His Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Thr Glu Gly
245 250 255

Leu Gly Ala Ser Ala Met Gly Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Leu Gln
260 265 270

Gly Pro Arg Pro Pro Arg His Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que se une a PD-1 humana (SEQ ID NO: 1), que comprende una cadena ligera (LC) y una cadena pesada (HC), en donde la cadena ligera comprende regiones determinantes de la complementariedad de cadena ligera. LCDR1, LCDR2 y LCDR3 y la cadena pesada comprende regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada HCDR1, HCDR2 y HCDR3, en donde:
- (i) LCDR1, LCDR2 y LCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 14), YDASKRAT (SEQ ID NO: 15) y DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 16), respectivamente, y HCDR1, HCDR2 y HCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos KASGYTFTSYMH (SEQ ID NO: 2), IINPSGGSTSYAQKFQG (SEQ ID NO: 8) y AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 13), respectivamente;
- (ii) LCDR1, LCDR2 y LCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 14), YDASKRAT (SEQ ID NO: 15) y DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 16), respectivamente, y HCDR1, HCDR2 y HCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos KASGYTFEGYYMH (SEQ ID NO: 3), IINPEGGETSYAQKFQG (SEQ ID NO: 9) y AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 13), respectivamente;
- (iii) LCDR1, LCDR2 y LCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos: RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 14), YDASKRAT (SEQ ID NO: 15) y DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 16), respectivamente, y HCDR1, HCDR2 y HCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos KASGYTFTAQYMH (SEQ ID NO: 4), IINPSGGETGYAQKFQG (SEQ ID NO: 10) y AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 13), respectivamente;
- (iv) LCDR1, LCDR2 y LCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 14), YDASKRAT (SEQ ID NO: 15) y DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 16), respectivamente, y HCDR1, HCDR2 y HCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos KASGYTFEKYYMH (SEQ ID NO: 5), IINPDGGSTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 12) y AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 13), respectivamente;
- (v) LCDR1, LCDR2 y LCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 14), YDASKRAT (SEQ ID NO: 15) y DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 16), respectivamente, y HCDR1, HCDR2 y HCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos KASGYTFTSNYMH (SEQ ID NO: 6), IINPSEGSTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 11) y AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 13), respectivamente; o
- (vi) LCDR1, LCDR2 y LCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 14), YDASKRAT (SEQ ID NO: 15) y DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 16), respectivamente, y HCDR1, HCDR2 y HCDR3 consisten en las secuencias de aminoácidos KASGYTFSAYMH (SEQ ID NO: 7), IINPDGGSTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 12) y AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 13), respectivamente.
2. Un anticuerpo, que comprende una cadena ligera (LC) y una cadena pesada (HC), en donde la cadena ligera comprende una región variable de la cadena ligera (LCVR) y la cadena pesada comprende una región variable de la cadena pesada (HCVR), en donde la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 o SEQ ID NO: 22.
3. El anticuerpo de la reivindicación 2, en donde
- (i) la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 17;
- (ii) la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 18;
- (iii) la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 19;
- (iv) la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 20;
- (v) la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 21; o
- (vi) la LCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 23, y la HCVR tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 22.
4. El anticuerpo de la reivindicación 2, en donde la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 29.

5. El anticuerpo de la reivindicación 4, en donde

(i) la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 24;

(ii) la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 25;

(iii) la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 26;

(iv) la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 27;

(v) la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 28;

(vi) la LC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y la HC tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 29.

6. El anticuerpo de la reivindicación 4, que comprende dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en donde cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 29.

7. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde:

(i) cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 24;

(ii) cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 25;

(iii) cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 26;

(iv) cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 27;

(v) cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 28; o

(vi) cada una de las cadenas ligeras tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 30, y cada una de las cadenas pesadas tiene la secuencia de aminoácidos dada en SEQ ID NO: 29.

8. El anticuerpo de la reivindicación 6 o 7, en donde una de las cadenas pesadas forma un enlace disulfuro entre cadenas con una de las cadenas ligeras y la otra cadena pesada forma un enlace disulfuro entre cadenas con la otra cadena ligera, y una de las cadenas pesadas forma dos enlaces disulfuro entre cadenas con la otra cadena pesada.

9. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el anticuerpo está glicosilado.

10. Una composición farmacéutica, que comprende el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y un soporte, diluyente o excipiente aceptable.

11. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en terapia.

12. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en el tratamiento del cáncer, preferiblemente el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario o carcinoma hepatocelular.

13. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en combinación simultánea, separada o secuencial con uno o más agentes antitumorales, en el tratamiento del cáncer, preferiblemente el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario o carcinoma hepatocelular.