

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 910 027**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2016 PCT/US2016/054484**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17059095**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2016 E 16778648 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.01.2022 EP 3356413**

54 Título: **Proteínas de unión a antígeno anti-TIGIT y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

01.10.2015 US 201562235990 P

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

11.05.2022

73 Titular/es:

**POTENZA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
1030 Massachusetts Avenue Suite 210
Cambridge, Massachusetts 02138, US**

72 Inventor/es:

**HICKLIN, DANIEL;
WINSTON, WILLIAM;
SEIDEL-DUGAN, CYNTHIA y
NIELSON, NELS P.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 910 027 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

Proteínas de unión a antígeno anti-TIGIT y métodos de uso de las mismas

5 Campo

En la presente descripción se proporcionan proteínas de unión a antígeno (ABP) con especificidad de unión para el inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT) y composiciones que comprenden tales ABP, que incluyen composiciones farmacéuticas, composiciones de diagnóstico y kits. También se proporcionan métodos para fabricar las ABP de TIGIT y métodos para usar las ABP de TIGIT, por ejemplo, con fines terapéuticos, diagnósticos y de investigación.

Antecedentes de la invención

15 La TIGIT se identificó como un receptor coinhibidor que limita la respuesta de las células T al cáncer y la infección crónica. Véase Grogan y otros, J. Immunol., 2014, 192: (Suplemento 1) 203.15. Se demostró que el bloqueo de TIGIT contribuye a mejorar la función efectora de las células T CD8+ y mejora la eliminación viral y el rechazo del tumor. Véase id.

20 Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos que puedan antagonizar a TIGIT. En la presente descripción se proporcionan ABP que satisfacen esta necesidad.

Resumen

25 La invención es como se define en las reivindicaciones. Cualquiera de las referencias en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

30 En un primer aspecto de la invención, se proporciona un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que se une a antígeno que se une específicamente a TIGIT humana (hTIGIT; SEQ ID NO:1), que comprende:

- (a) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 32, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 40, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 54, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71;
- 35 (b) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 40, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 54, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71;
- (c) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 39, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 51, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71;
- 40 (d) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 40, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 52, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71; o
- (e) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 41, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 53, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71.

45 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento del mismo que se une al antígeno del primer aspecto y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona el anticuerpo, o fragmento del mismo del primer aspecto que se une al antígeno, o la composición farmacéutica del segundo aspecto, para su uso como medicamento.

50 En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el anticuerpo, o fragmento del mismo que se une al antígeno del primer aspecto o la composición farmacéutica del segundo aspecto, para usar en el tratamiento de un cáncer o infección viral.

55 En un quinto aspecto de la invención, se proporciona el anticuerpo, o fragmento del mismo que se une al antígeno del primer aspecto o la composición farmacéutica del segundo aspecto, para usar como medicamento en el tratamiento de una enfermedad o afección que no respondía a una terapia previa.

60 En un sexto aspecto de la invención, se proporciona un polinucleótido aislado que codifica un anticuerpo, o fragmento del mismo que se une a antígeno del primer aspecto.

En un séptimo aspecto de la invención, se proporciona un vector que comprende el polinucleótido del sexto aspecto.

65 En un octavo aspecto de la invención, se proporciona una célula huésped que comprende el polinucleótido del sexto aspecto o el vector del séptimo aspecto.

En un noveno aspecto de la invención, se proporciona un método para producir un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo del primer aspecto, que comprende expresar el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo en la célula huésped del octavo aspecto y aislar el anticuerpo expresado, o fragmento de unión a antígeno del mismo.

En un décimo aspecto de la invención, se proporciona un kit que comprende la composición farmacéutica del segundo aspecto e instrucciones para el uso de tal composición farmacéutica.

En la presente descripción se proporcionan ABP que se unen específicamente a TIGIT y métodos para usar tales ABP.

En algunas modalidades, la TIGIT se selecciona de TIGIT humana ("hTIGIT", SEQ ID NO:1), TIGIT de mono cynomolgus ("cTIGIT", SEQ ID NO:2) y TIGIT murina ("mTIGIT", SEQ ID NO:3 o 138).

En algunas modalidades, la ABP comprende un anticuerpo. En algunos aspectos, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunos aspectos, el anticuerpo es un anticuerpo quimérico. En algunos aspectos, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En algunos aspectos, el anticuerpo es un anticuerpo humano. En algunos aspectos, la ABP comprende un fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, la ABP comprende una estructura alternativa.

En algunas modalidades, la TIGIT se expresa en la superficie de una célula diana. En algunos aspectos, la ABP antagoniza a TIGIT expresada en la superficie de la célula diana.

En algunas modalidades, la célula diana se selecciona de una célula T efectora, una célula T reguladora, una célula asesina natural (NK) y una célula T asesina natural (NKT). En algunos aspectos, la célula diana es una célula T efectora seleccionada de una célula T colaboradora (CD4-positiva, "CD4+"), una célula T citotóxica (CD8-positiva, "CD8+") y sus combinaciones. En algunos aspectos, la célula diana es una célula T reguladora seleccionada de una célula T reguladora CD4+CD25+Foxp3+, una célula T reguladora CD8+CD25+ y sus combinaciones.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción inducen varios efectos biológicos asociados con la inhibición de TIGIT. En algunos aspectos, una ABP proporcionada en la presente descripción evita la inhibición de una célula T efectora. En algunos aspectos, la ABP coestimula una célula T efectora. En algunos aspectos, la ABP inhibe la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora. En algunos aspectos, la ABP aumenta el número de células T efectoras en un tejido o en la circulación sistémica. En algunos aspectos, el tejido es un tumor. En algunos aspectos, el tejido es un tejido que está infectado con un virus.

También se proporcionan kits que comprenden una o más de las ABP proporcionadas en la presente descripción, e instrucciones para el uso de las ABP. También se proporcionan kits que comprenden una o más de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción e instrucciones para el uso de la composición farmacéutica.

También se proporcionan polinucleótidos aislados que codifican las ABP proporcionadas en la presente descripción y porciones de los mismos.

También se proporcionan vectores que comprenden tales polinucleótidos.

También se proporcionan células huésped recombinantes que comprenden tales polinucleótidos y células huésped recombinantes que comprenden tales vectores.

También se proporcionan métodos para producir una ABP proporcionada en la presente descripción mediante el uso de los polinucleótidos, vectores o células huésped proporcionados en la presente descripción.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden las ABP proporcionadas en la presente descripción y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona una primera familia de ABP, en donde una ABP de tal familia comprende: (a) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 32, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 40, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 54, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71; (b) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 40, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 54, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71; (c) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 39, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 51, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71; (d) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 40, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 52, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71; o (e) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 41, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 53, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71.

En algunas modalidades, una ABP de tal primera familia comprende: (a) una secuencia VH de SEQ ID NO: 13 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26; (b) una secuencia VH de SEQ ID NO: 12 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26; (c) una secuencia VH de SEQ ID NO: 14 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26; (d) una secuencia VH de SEQ ID NO: 15 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26; (e) una secuencia VH de SEQ ID NO: 9 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26; (f) una secuencia VH de SEQ ID NO: 10 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26; o (g) una secuencia VH de SEQ ID NO: 11 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26.

En algunas modalidades, una ABP de tal primera familia comprende: (a) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 99 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 100 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; (b) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 97 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 98 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; (c) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 101 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 102 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; (d) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 103 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 104 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; (e) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 90 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 91 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; (f) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 93 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 94 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (g) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 95 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 96 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona una segunda familia de ABP, en donde una ABP de tal familia comprende: (a) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 29, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 37, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 49, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 63, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 67, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 70; (b) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 30, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 37, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 50, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 63, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 67, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 70; (c) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 29, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 38, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 50, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 63, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 67, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 70; (d) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 29, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 36, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 48, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 63, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 67, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 70; o (e) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 29, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 37, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 50, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 63, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 67, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 70.

En algunos ejemplos, una ABP de tal segunda familia comprende: (a) una secuencia VH de SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 25; (b) una secuencia VH de SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 25; (c) una secuencia VH de SEQ ID NO: 8 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 25; (d) una secuencia VH de SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 25; o (e) una secuencia VH de SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 25.

En algunos ejemplos, una ABP de tal segunda familia comprende: (a) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 82 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 81; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 83 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 81; (b) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 86 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 81; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 87 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 81; (c) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 88 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 81; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 89 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 81; (d) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 79 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 81; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 80 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 81; o (e) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 84 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 81; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 85 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 81.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona una tercera familia de ABP, en donde una ABP de tal familia comprende: (a) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 33, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 43, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 60, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 65, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 72; (b) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 34, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 43, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 60, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 65, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 72; (c) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 33, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 44, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 59, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 65, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 72; (d) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 33, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 42, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 58, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 65, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 72; (e) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 33, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 42, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 59, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 65, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 72; o (f) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 34, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 44, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 61, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 65, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 72.

En algunos ejemplos, una ABP de tal tercera familia comprende: (a) una secuencia VH de SEQ ID NO: 18 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 27; (b) una secuencia VH de SEQ ID NO: 19 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 27; (c) una secuencia VH de SEQ ID NO: 21 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 27; (d) una secuencia VH de SEQ ID NO: 16 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 27; (e) una secuencia VH de SEQ ID NO: 17 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 27; o (f) una secuencia VH de SEQ ID NO: 20 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 27.

En algunos ejemplos, una ABP de tal tercera familia comprende: (a) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 110 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 107; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 111 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 107; (b) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 112 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 107; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 113 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 107; (c) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 116 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 107; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 117 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 107; (d) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 105 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 107; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 106 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 107; (e) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 108 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 107; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 109 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 107; o (f) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 114 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 107; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 115 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 107.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona una cuarta familia de ABP, en donde una ABP de tal familia comprende las siguientes seis secuencias de CDR: (a) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 35, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 46, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 62, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 66, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 72; (b) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 35, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 47, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 62, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 66, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 72; o (c) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 35, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 45, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 62, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 66, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 72.

En algunos ejemplos, una ABP de tal cuarta familia comprende: (a) una secuencia VH de SEQ ID NO: 23 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 28; (b) una secuencia VH de SEQ ID NO: 24 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 28; o (c) una secuencia VH de SEQ ID NO: 22 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 28.

En algunos ejemplos, una ABP de tal cuarta familia comprende: (a) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 121 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 120; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 122 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 120; (b) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 123 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 120; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 124 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 120; o (c) (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 118 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 120; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 119 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 120.

En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores: (a) compete por unirse a TIGIT con un anticuerpo seleccionado de MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 o MAB21, cada uno como se proporciona en la Tabla 5 de esta descripción; (b) inhibe la unión de CD155 a TIGIT; (c) inhibe la unión de CD112 a TIGIT; (d) inhibe la asociación de CD226 con TIGIT; (e) activa una célula T efectora o una célula asesina natural (NK); (f) disminuye el número de células T reguladoras en un tejido o en circulación; (g) inhibe la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora; (h) no se une específicamente a ninguno de PVRL1, PVRL2, PVRL3 o PVRL4; o (i) es capaz de cualquier combinación de (a)-(h).

En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores: (a) se une específicamente a TIGIT de mono cynomolgus (cTIGIT; SEQ ID NO:2); (b) se une a TIGIT murino (mTIGIT; SEQ ID NO:3) con una afinidad menor (como indica una KD más alta) que la afinidad de la ABP por hTIGIT, o no se une a mTIGIT; o (c) es capaz de cualquier combinación de (a)-(b).

En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores: (a) se une específicamente a cTIGIT (SEQ ID NO:2); (b) se une a mTIGIT (SEQ ID NO:3) con una afinidad más baja (como lo indica una KD más alta) que la afinidad del ABP por hTIGIT y cTIGIT; e (c) inhibe la unión de CD155 a TIGIT.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una ABP que compete por unirse a TIGIT con cualquiera de las ABP anteriores, en donde la ABP: (a) se une específicamente a cTIGIT (SEQ ID NO:2); (b) se une a mTIGIT (SEQ ID NO:3) con una afinidad más baja (como lo indica una KD más alta) que la afinidad del ABP por hTIGIT y cTIGIT; e (c) inhibe la unión de CD155 a TIGIT.

En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores comprende un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas modalidades, el anticuerpo se selecciona de un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico.

En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores es multiespecífica. En algunas modalidades, la ABP multiespecífica se une a más de un antígeno (es decir, a TIGIT y un antígeno diferente (no TIGIT)). En algunas modalidades, la ABP multiespecífica se une a más de un epítipo en un único antígeno (es decir, dos o más epítopos en TIGIT).

En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores comprende un fragmento de anticuerpo.

En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores comprende una estructura alternativa.

En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores comprende una región constante de inmunoglobulina. En algunas modalidades, la ABP comprende una región constante de cadena pesada de una clase seleccionada de IgA, IgD, IgE, IgG o IgM. En algunas modalidades, la ABP comprende una región constante de cadena pesada de la clase IgG y una subclase seleccionada de IgG4, IgG1, IgG2 o IgG3.

En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores se une a hTIGIT (SEQ ID NO:1) con una KD de menos de aproximadamente 10 nM, medido por interferometría de biocapa. En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores se une a hTIGIT (SEQ ID NO:1) con una KD de menos de aproximadamente 5 nM, medido por interferometría de biocapa. En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores se une a hTIGIT (SEQ ID NO:1) con una KD de menos de aproximadamente 2 nM, medido por interferometría de biocapa. En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores se une a cTIGIT (SEQ ID NO:2) con una KD de menos de aproximadamente 100 nM, medido por interferometría de biocapa. En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores se une a cTIGIT (SEQ ID NO:2) con una KD de menos de aproximadamente 10 nM, medido por interferometría de biocapa. En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores no muestra una unión significativa a mTIGIT en un ensayo de interferometría de biocapa. En algunas modalidades, cualquiera de las ABP anteriores se une a la superficie celular mTIGIT con una KD de menos de aproximadamente 50 nM. En algunas modalidades, mTIGIT comprende la SEQ ID NO: 3. En algunas modalidades, mTIGIT comprende la SEQ ID NO: 138.

En algunos ejemplos, cualquiera de las ABP anteriores comprende una secuencia polipeptídica que tiene un residuo de piroglutamato (pE) en su extremo N-terminal. En algunos ejemplos, cualquiera de las ABP anteriores comprende una secuencia VH en la que un Q N-terminal se sustituye con pE. En algunos ejemplos, cualquiera de las ABP anteriores comprende una secuencia VL en la que una E N-terminal se sustituye por pE. En algunos ejemplos, cualquiera de las ABP anteriores comprende una secuencia de cadena pesada en la que un Q N-terminal se sustituye con pE. En algunos ejemplos, cualquiera de las ABP anteriores comprende una secuencia de cadena ligera en la que una E N-terminal se sustituye con pE.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona cualquiera de las ABP anteriores para su uso como medicamento. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona cualquiera de las ABP anteriores para usar en el tratamiento de un cáncer o una infección viral. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona cualquiera de las ABP anteriores para su uso en el tratamiento de un cáncer, en donde el cáncer se selecciona de un tumor sólido y un tumor hematológico. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona cualquiera de las ABP anteriores para su uso como medicamento en el tratamiento de una enfermedad o afección que no respondía a una terapia anterior. En algunas modalidades, la terapia anterior era una terapia que comprendía un agente que inhibía la interacción entre PD-1 y PD-L1.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un polinucleótido aislado que codifica cualquiera de las ABP anteriores, una VH del mismo, una VL del mismo, una cadena ligera del mismo, una cadena pesada del mismo o una porción de unión a antígeno del mismo. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un vector que comprende el polinucleótido. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una célula huésped que comprende el polinucleótido y/o el vector. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para producir cualquiera de las ABP anteriores, que comprende expresar la ABP en la célula huésped y aislar la ABP expresada.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las ABP anteriores. En algunas modalidades, la cantidad de ABP en la composición farmacéutica es suficiente para (a) aumentar la actividad de las células T efectoras; (b) aumentar la actividad de las células T citolíticas; (c) aumentar la actividad de las células NK; (d) inhibir la señalización mediada por TIGIT; (e) inhibir o bloquear la unión de CD155 y/o CD112 a TIGIT; o (f) cualquier combinación de (a) - (e), en un sujeto. En algunas modalidades, cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores comprende además un anticuerpo que antagoniza PD-1 o bloquea la interacción de PD-L1 con PD-1. En algunas modalidades, cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores se usa como medicamento. En algunas modalidades, cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores es para uso en el tratamiento de un cáncer o una infección viral. En algunas modalidades, cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores se usa en el tratamiento de un cáncer, en donde el cáncer se selecciona de un tumor sólido y un tumor hematológico. En algunas modalidades, cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores se usa como medicamento en el tratamiento de una enfermedad o afección que no respondía a una terapia anterior. En algunas modalidades, la terapia anterior era una terapia que comprendía un agente que inhibía la interacción entre PD-1 y PD-L1.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional para uso en cualquiera de los usos anteriores de una ABP o usos de una composición farmacéutica, es un agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1, y en donde el agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 se seleccionan de un anticuerpo, un péptido mimético, una molécula pequeña o un ácido nucleico que codifica tal agente. En algunas modalidades, el agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 se selecciona de pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559, sulfamonometoxina 1 y sulfametizol 2.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional para usar en cualquiera de los usos anteriores de una ABP o usos de una composición farmacéutica es un agente inmunoestimulador seleccionado de (a) un agente que bloquea la señalización de un receptor inhibidor de una célula inmune o un ligando del mismo o un ácido nucleico que codifica tal agente; (b) un agonista de un receptor estimulador de una célula inmunitaria o un ácido nucleico que codifica tal agonista; (c) una citocina o un ácido nucleico que codifica una citocina; (d) un virus oncolítico o un ácido nucleico que codifica un virus oncolítico; (e) una célula T que expresa un receptor de antígeno quimérico; (f) un anticuerpo dirigido contra células T biespecífico o multiespecífico o un ácido nucleico que codifica tal anticuerpo; (g) un anticuerpo anti-TGF- β o un ácido nucleico que codifica tal anticuerpo; (h) una trampa de TGF- β o un ácido nucleico que codifica tal trampa; (i) una vacuna contra un antígeno asociado al cáncer, que incluye tal antígeno o un ácido nucleico que codifica tal antígeno y (j) sus combinaciones. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente que bloquea la señalización de un receptor inhibidor de una célula inmunitaria o un ligando del mismo o un ácido nucleico que codifica tal agente, y el receptor inhibidor o el ligando del mismo se selecciona de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, neuritina, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR y sus combinaciones. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista de un receptor estimulador de una célula inmunitaria o un ácido nucleico que codifica tal agonista, y el receptor estimulador de una célula inmunitaria se selecciona de OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LUZ, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, ligando CD83 y sus combinaciones. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es una citocina o un ácido nucleico que codifica una citocina seleccionada de IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 y sus combinaciones. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un virus oncolítico o un ácido nucleico que codifica un virus oncolítico seleccionado de virus del herpes simple, virus de la estomatitis vesicular, adenovirus, virus de la enfermedad de Newcastle, virus vaccinia, virus maraba y sus combinaciones.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se formula en la misma composición farmacéutica que la ABP. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se formula en una composición farmacéutica diferente de la ABP. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se administra antes de administrar la ABP. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se administra después de administrar la ABP. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se administra al mismo tiempo que la ABP.

En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que se trató con un agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 antes de realizar tal método.

En algunas modalidades, la enfermedad o afección que aqueja al sujeto no responde a una terapia anterior. En algunas modalidades, la terapia anterior era una terapia que comprendía un agente que inhibía la interacción entre PD-1 y PD-L1.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un kit que comprende cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores e instrucciones para el uso de tal composición farmacéutica. En algunas modalidades, el kit comprende además una composición farmacéutica adicional que comprende un agente terapéutico adicional e instrucciones para el uso de tal agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona de un agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1, una quimioterapia, un agente inmunoestimulador, radiación y sus combinaciones. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1, y en el que el agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 se selecciona de un anticuerpo, un peptidomimético, una pequeña molécula o un ácido nucleico que codifica tal agente. En algunas modalidades, el agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 se selecciona de pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559, sulfamonometoxina 1 y sulfametizol 2. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente inmunoestimulador seleccionado entre (a) un agente que bloquea la señalización de un receptor inhibidor de una célula inmunitaria o un ligando del mismo o un ácido nucleico que codifica tal agente; (b) un agonista de un receptor estimulador de una célula inmunitaria o un ácido nucleico que codifica tal agonista; (c) una citocina o un ácido nucleico que codifica una citocina; (d) un virus oncolítico o un ácido nucleico que codifica un virus oncolítico; (e) una célula T que expresa un receptor de antígeno quimérico; (f) un anticuerpo dirigido contra células T biespecífico o multiespecífico o un ácido nucleico que codifica tal anticuerpo; (g) un anticuerpo anti-TGF- β o un ácido nucleico que codifica tal anticuerpo; (h) una trampa de TGF- β o un ácido nucleico que codifica tal trampa; (i) una vacuna contra un antígeno asociado al cáncer, incluido tal antígeno o un ácido nucleico que codifica tal antígeno y (j) sus combinaciones. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente que bloquea la señalización de un receptor inhibidor de una célula inmunitaria o un ligando del mismo o un ácido nucleico que codifica tal agente, y el receptor inhibidor o el ligando del mismo se selecciona de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, neuritina, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR y sus combinaciones. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista de un receptor estimulador de una célula inmunitaria o un ácido nucleico que codifica tal agonista, y el receptor estimulador de una célula inmunitaria se selecciona de OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LUZ, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, ligando CD83 y sus combinaciones. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es una citocina o un ácido nucleico que codifica una citocina seleccionada de IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 y sus combinaciones. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un virus oncolítico o un ácido nucleico que codifica un virus oncolítico seleccionado de virus

del herpes simple, virus de la estomatitis vesicular, adenovirus, virus de la enfermedad de Newcastle, virus vaccinia, virus maraba y sus combinaciones.

Breve descripción de las figuras

5

Las Figuras 1A-1B muestran alineamientos de secuencias de varias moléculas descritas más adelante en los Ejemplos. La Figura 1A muestra los alineamientos de secuencias de los dominios extracelulares TIGIT de secuencias de referencia de TIGIT humanas, de mono cynomolgus, de ratón (SEQ ID NO:3) y de rata. La Figura 1B muestra una alineación de los dominios extracelulares de TIGIT y PVRL4 humanos.

10

La Figura 2 es una ilustración de la similitud entre las vías CD28-CTLA4 y CD226-TIGIT y, por lo tanto, la utilidad de TIGIT como diana de punto de control inmunitario. La biología de coestimulación/coinhibición de CD226/TIGIT es análoga a la de CD28/CTLA4; la TIGIT proporciona una señal inhibitoria a las células T, mientras que CD226 proporciona una señal de coestimulación a las células T. Los ligandos de TIGIT CD155 y CD112 se expresan ampliamente en tumores lo que proporciona un entorno inmunosupresor.

15

La Figura 3 muestra un diagrama esquemático del ensayo de cocultivo Jurkat con TIGIT/anti-CD3 HT-1080 descrito en el Ejemplo 7.

20

La Figura 4A muestra las curvas de experimentos ejemplares CE50 que comparan la capacidad de MAB10 y un control de isotipo IgG4 para inducir la producción de IL-2 en células Jurkat modificadas que expresan TIGIT humana. La Figura 4B muestra las curvas de experimentos ejemplares de CE50 que comparan la capacidad de MAB10 y un control de isotipo IgG4 para inducir la producción de IL-2 en células Jurkat modificadas que expresan TIGIT de mono cynomolgus.

25

La Figura 5A-5C muestran análisis de expresión de TIGIT en células T CD4+ humanas por FACS. La Figura 5A y Figura 5B muestran una serie de gráficos que muestran el análisis de expresión de TIGIT, PVR y CD226 en células T CD4+ no estimuladas (Figura 5A) y estimuladas (Figura 5B). La Figura 5C muestra el análisis de la expresión de TIGIT en células T CD4+ vírgenes (positivas para CD45RA, un marcador de células T vírgenes, panel superior derecho) y de memoria (positivas para CD45RO, un marcador de células T activadas, panel inferior derecho).

30

Las Figuras 6A-6O muestran el efecto del tratamiento con MAB en PBMC estimuladas de manera subóptima de donantes humanos. Se analizó la capacidad de los MAB para inducir IFN- γ en PBMC de donantes humanos, incluido un anticuerpo IgG4 control. (Figura 6A), MAB2 (Figura 6B), MAB3 (Figura 6C), MAB4 (Figura 6D), MAB5 (Figura 6E), MAB10 (Figura 6F), MAB11 (Figura 6G), MAB12 (Figura 6H), MAB15 (Figura 6I), MAB16 (Figura 6J), y SEC1 (TIGIT de hámster anti-ratón, Figura 6K). El tratamiento de las PBMC del Donante 1 con MAB10 induce la regulación positiva de varias citocinas proinflamatorias, que incluye el factor de necrosis tumoral alfa (TNF, Figura 6L), linfotóxina alfa (LT- α , Figura 6M) e interferón gamma (IFN- γ , Figura 6N). La Figura 6O muestra un gráfico que ilustra la EC50 de MAB10 en PBMC del Donante 1, medido por la producción de IFN- γ .

35

Las Figuras 7A-7E proporcionar una serie de gráficos que muestran el efecto de MAB10 sobre la secreción de citocinas en PBMC estimuladas de manera subóptima del Donante 2, que incluye IFN- γ (Figura 7A), TNF (Figura 7B), interleucina 6 (IL-6, Figura 7C), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, Figura 7D), y LT- α (Figura 7E). Los datos de las células tratadas con MAB10 se muestran como barras negras y los datos de las células tratadas con el control de isotipo IgG4 se muestran como barras de color gris claro. La concentración de anticuerpos para cada barra está en $\mu\text{g/mL}$.

40

Las Figuras 8A-8C proporcionan una serie de gráficos que muestran que el anticuerpo antagonista anti-TIGIT MAB10 aumenta el IFN- γ en un ensayo de células CD4+ mediante el uso de células obtenidas de tres donantes diferentes. La Figura 8A muestra los resultados obtenidos de las células CD4+ obtenidas del Donante 1. La Figura 8B muestra los resultados obtenidos de las células CD4+ obtenidas del Donante 2. La Figura 8C muestra los resultados obtenidos a partir de células CD4+ obtenidas del Donante 3. La producción de IFN- γ en células tratadas con MAB10 (barras negras) o el control de isotipo IgG4 (barras gris claro) se muestra en el panel izquierdo de cada una de las Figuras 8A-8C. El valor promedio de la EC50 de MAB10 en este ensayo se calculó al determinar la concentración de MAB10 requerida para inducir el 50 % del aumento en la señal de IFN- γ (representada en el panel derecho de cada una de las Figuras 8A-8C).

45

La Figura 9A muestra los resultados del ensayo en el que se usó una relación de MAB10 y pembrolizumab (anticuerpo anti-PD-1) 1:1, en un bioensayo de combinación PD-1/TIGIT basado en el mecanismo de acción. Las concentraciones de cada anticuerpo fueron 25, 10, 4, 1,6, 0,64, 0,256, 0,1024, 0,04096 y 0,016384 $\mu\text{g/mL}$. Se usó una IgG4 no dirigida como control. Como se muestra en la Figura 9A, solo la combinación de MAB10 y pembrolizumab (EC50 de 5,06 nM) bloqueó la unión lo suficiente como para inducir la actividad de luciferasa en las células Jurkat. La Figura 9B muestra los resultados del ensayo con una dosis fija (1 $\mu\text{g/mL}$) de pembrolizumab (o el control IgG4) y una dosis variable de MAB10 (50, 20, 8, 3,2, 1,28, 0,512, 0,2048, 0,08192 y 0,032768 $\mu\text{g/mL}$). En las Figuras 9A y 9B, ni el control IgG4 solo ni la combinación de IgG4 + MAB10 indujeron la actividad luciferasa.

50

Las Figuras 10A-10D son una serie de gráficos que muestran el efecto de MAB10 en las células T CD4+ estimuladas por CMV de un donante humano mediante el uso de la tinción de citocinas intracelulares. La incubación de células CD4+ con MAB10 (barras negras) aumenta la producción de las citocinas efectoras en forma dependiente de la dosis, incluido el TNF (Figura 10A), IL-2 (Figura 10B), e IFN- γ (Figura 10C) en comparación con las células incubadas con el control IgG4 (barras blancas). La Figura 10D muestra que la incubación con MAB10 aumenta la proporción de células T CD4+ activadas específicas de antígeno. En la

55

60

65

Figura 10D, las células que se trataron con 20 µg/ml del control IgG4 o MAB10 se analizaron mediante FACS para determinar la expresión de CD3 (un marcador de células T maduras) y la expresión de TNF e IL-2. Las diferencias estadísticas se calcularon entre los grupos de control MAB10 e IgG4 (tratamientos de la misma concentración) mediante el uso de la prueba T de Student (*=p<0,05, **=p<0,01, ***=p<0,005, ****=p<0,001).

La Figuras 11A-11D son una serie de gráficos similares a la Figura 10, pero mediante el uso de células CD8+, y muestran la producción de TNF (Figura 11A), perforina (Figura 11B), y granzima B (Figura 11C) por tales células tratadas con MAB10 o el control IgG4. La Figura 11D muestra que la incubación con MAB10 también aumenta la proporción de células T CD8+ activadas específicas de antígeno. Las células que se trataron con 20 µg/ml del control IgG4 o MAB10 se analizaron mediante FACS para determinar la expresión de CD3 y la expresión de perforina y granzima B. Las diferencias estadísticas se calcularon entre los grupos de control MAB10 e IgG4 (tratamientos con la misma concentración) mediante el uso de la prueba T de Student. (*=p<0,05, **=p<0,01, ***=p<0,005, ****=p<0,001).

La Figuras 12A-12D muestran los resultados del tratamiento de células del mismo donante, en donde el bloqueo por MAB10 amplifica las respuestas de células T CD8+ específicas de CMV. Las células se incubaron con un intervalo de concentraciones de MAB10 (barras negras) o el control IgG4 (barras blancas), y se analizó el porcentaje de población doblemente positiva perforina + granzima B+ (Figura 12A) o IFN-γ + TNF+ (Figura 12C). Las diferencias estadísticas se calcularon entre los grupos de control MAB10 e IgG4 (tratamientos de la misma concentración) mediante el uso de la prueba T de Student (*=p<0,05, **=p<0,01, ***=p<0,005, ****=p<0,001). La Figura 12B (análisis de perforina + granzima B+) y Figura 12D (análisis de IFN-γ + TNF+) muestran la proporción de células positivas dobles al comparar las células tratadas con 20 µg/ml del anticuerpo control (paneles de la izquierda) o 20 µg/ml de MAB10 (paneles de la derecha).

La Figura 13 es un gráfico que muestra el efecto combinatorio de MAB10 y el anticuerpo pembrolizumab contra PD-1 en células del mismo donante que se usó para las Figuras 10-12. Las células se estimularon con lisados de CMV y se trataron con 2 µg/ml de pembrolizumab o el IgG4 control y 10, 20 o 40 µg/ml del anticuerpo control o MAB10 y se midió la producción de TNF. Se analizaron cuatro grupos de células y se trataron con el control IgG4 (barras blancas, grupo más a la izquierda), una cantidad constante de control IgG4 y una titulación de MAB10 (barras grises oscuras, segundo grupo desde la izquierda), una cantidad constante de pembrolizumab y una titulación del control IgG4 (barras de color gris claro, segundo grupo desde la derecha), o una cantidad constante de pembrolizumab y una titulación de MAB10 (barras negras, grupo de la derecha).

Las Figuras 14A-14C son una serie de gráficos que muestran el efecto del tratamiento con MAB10 + pembrolizumab en células de tres donantes diferentes. Las células se estimularon con 0,1 µg/ml de lisado de CMV y se trataron con 20 µg/ml de MAB10 o 20 µg/ml del anticuerpo IgG4 control y una titulación de pembrolizumab, luego se midió la producción de TNF. La Figura 14A muestra los resultados del ensayo mediante el uso de células del Donante 1; la Figura 14B muestra los resultados del ensayo mediante el uso de células del Donante 2; Figura 14C muestra los resultados del ensayo mediante el uso de células del Donante 3. La adición de MAB10 (barras negras) solo o en combinación con concentraciones crecientes de pembrolizumab da como resultado una mayor producción de TNF en comparación con el grupo del anticuerpo control + pembrolizumab (barras blancas). Adicionalmente, el MAB10 (barras negras) en combinación con pembrolizumab también resultó en un aumento en la activación en comparación con MAB10 solo. Las diferencias estadísticas se calcularon entre los grupos MAB10 solo y MAB10+pembro mediante el uso del análisis de la prueba T de Student (*=p<0,05, **=p<0,01, ***=p<0,005, ****=p<0,001)

Descripción detallada

1. Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos de la técnica, anotaciones y otra terminología científica usada en la presente descripción pretenden tener los significados comúnmente entendidos por los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención. En algunos casos, los términos con significados comúnmente entendidos se definen en la presente descripción para mayor claridad y/o para una fácil referencia, y la inclusión de tales definiciones en la presente descripción no debe interpretarse necesariamente como una diferencia con respecto a lo que generalmente se entiende en la técnica. Las técnicas y los procedimientos descritos o a los que se hace referencia en la presente descripción generalmente se entienden bien y se emplean comúnmente mediante el uso de metodologías convencionales por parte de los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, las metodologías de clonaje molecular ampliamente utilizadas descritas en Sambrook y otros, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 4ta ed. (2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. Según corresponda, los procedimientos que involucren el uso de kits y reactivos disponibles comercialmente generalmente se llevan a cabo de acuerdo con los protocolos y condiciones definidos por el fabricante, a menos que se indique de cualquier otra manera.

Como se usa en la presente, las formas singulares "un", "uno/una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera. Los términos "incluir", "tal como" y similares pretenden transmitir inclusión sin limitación, a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera.

Como se usa en la presente, el término "que comprende" también incluye específicamente modalidades "que consisten en" y "que consisten esencialmente en" los elementos enumerados, a menos que se indique

específicamente de cualquier otra manera. Por ejemplo, una ABP multiespecífica "que comprende un diacuerpo" incluye una ABP multiespecífica "que consiste en un diacuerpo" y una ABP multiespecífica "que consiste esencialmente en un diacuerpo".

- 5 El término "sobre" indica y abarca un valor indicado y un intervalo por encima y por debajo de ese valor. En ciertas modalidades, el término "aproximadamente" indica el valor designado $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ o $\pm 1\%$. En ciertas modalidades, cuando sea aplicable, el término "aproximadamente" indica el(los) valor(es) designado(s) \pm una desviación estándar de ese(esos) valor(es).
- 10 Los términos "TIGIT", "proteína TIGIT" y "antígeno TIGIT" se usan indistintamente en la presente descripción para referirse a la TIGIT humana o cualquier variante (por ejemplo, variantes de empalme y variantes alélicas), isoformas y especies homólogas de TIGIT humana que se expresan naturalmente por células, o que se expresan por células transfectadas con un gen tigit. En algunos aspectos, la proteína TIGIT es una proteína TIGIT que se expresa naturalmente por un primate (por ejemplo, un mono o un ser humano), un roedor (por ejemplo, un ratón o una rata),
15 un perro, un camello, un gato, una vaca, una cabra, un caballo o una oveja. En algunos aspectos, la proteína TIGIT es la TIGIT humana (hTIGIT; SEQ ID NO:1). Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que las posiciones 1-21 de la SEQ ID NO:1 codifican un péptido señal; las posiciones 22-141 de la SEQ ID NO:1 codifican el dominio extracelular de la proteína TIGIT madura; las posiciones 142-162 de la SEQ ID NO:1 codifican un dominio transmembrana; y las posiciones 163-244 de la SEQ ID NO:1 codifican un dominio citoplasmático. Véase UniProt KB - Q495A1 (TIGIT_HUMAN), en www.uniprot.org/uniprot/Q495A1, consultado el 28 de septiembre de 2015. En algunos aspectos, la proteína TIGIT es una TIGIT de mono cynomolgus (cTIGIT; SEQ ID NO:2). En algunos aspectos, la proteína TIGIT es una TIGIT murina (mTIGIT) que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO:3. En algunos aspectos, la proteína TIGIT es una TIGIT murina (mTIGIT) que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 138. Como se usa en la presente, si no se especifica una SEQ ID NO, los términos "mTIGIT", "TIGIT murina" y "TIGIT de ratón" significan la SEQ ID NO: 3 y/o la SEQ ID NO: 138. En algunos aspectos, la proteína TIGIT es una proteína TIGIT de longitud completa o sin procesar. En algunos aspectos, la proteína TIGIT es una proteína TIGIT truncada o procesada producida por modificación postraduccional. La TIGIT también se conoce por una variedad de sinónimos, incluidos WUCAM, VSIG9 y Vstm3.
- 20 El término "inmunoglobulina" se refiere a una clase de proteínas estructuralmente relacionadas que generalmente comprenden dos pares de cadenas polipeptídicas: un par de cadenas ligeras (L) y un par de cadenas pesadas (H). En una "inmunoglobulina intacta", las cuatro cadenas están interconectadas por enlaces disulfuro. La estructura de las inmunoglobulinas se ha caracterizado bien. Véase, por ejemplo, Paul, Fundamental Immunology 7ma Edición, Ch. 5 (2013) Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA. Brevemente, cada cadena pesada típicamente comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región constante de cadena pesada (CH). La región constante de cadena pesada típicamente comprende tres dominios, CH1, CH2, and CH3 abreviados. Cada cadena ligera típicamente comprende una región variable de cadena ligera (VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera típicamente comprende un dominio, CL abreviado.
- 30 El término "proteína de unión a antígeno" (ABP) se refiere a una proteína que comprende uno o más dominios de unión a antígeno que se unen específicamente a un antígeno o epítipo. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno se une al antígeno o epítipo con especificidad y afinidad similar a la de los anticuerpos naturales. En algunas modalidades, la ABP comprende un anticuerpo. En algunas modalidades, la ABP consiste en un anticuerpo. En algunas modalidades, la ABP consiste esencialmente en un anticuerpo. En algunas modalidades, la
40 ABP comprende una estructura alternativa. En algunas modalidades, el ABP consiste en una estructura alternativa. En algunas modalidades, el ABP consiste esencialmente en una estructura alternativa. En algunas modalidades, la ABP comprende un fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, la ABP consiste en un fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, la ABP consiste esencialmente en un fragmento de anticuerpo. Una "ABP de TIGIT", "ABP anti-TIGIT" o "ABP específica de TIGIT" es una ABP, como se proporciona en la presente descripción, que se une específicamente al antígeno TIGIT. En algunas modalidades, la ABP se une al dominio extracelular de TIGIT. En ciertas modalidades, una ABP de TIGIT proporcionada en la presente descripción se une a un epítipo de TIGIT que se conserva entre proteínas TIGIT de diferentes especies.
- 45 El término "anticuerpo" se usa en la presente descripción en su sentido más amplio e incluye ciertos tipos de moléculas de inmunoglobulina que comprenden uno o más dominios de unión a antígeno que se unen específicamente a un antígeno o epítipo. Un anticuerpo incluye específicamente anticuerpos intactos (por ejemplo, inmunoglobulinas intactas), fragmentos de anticuerpos y anticuerpos multiespecíficos. Un anticuerpo es un tipo de ABP.
- 50 El término "estructura alternativa" se refiere a una molécula en la que pueden diversificarse una o más regiones para producir uno o más dominios de unión a antígeno que se unen específicamente a un antígeno o epítipo. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno se une al antígeno o epítipo con especificidad y afinidad similares a las de un anticuerpo. Entre las estructuras alternativas ilustrativas se incluyen los derivados de la fibronectina (por ejemplo, Adnectins™), el β -sandwich (por ejemplo, iMab), lipocalina (por ejemplo, Anticalins®), EETI-II/AGRP, BPTI/LACI-D1/ITI-D2 (por ejemplo, dominios de Kunitz), aptámeros peptídicos de tioredoxina, proteína A (por ejemplo, Affibody®), repeticiones de anquirina (por ejemplo, DARPins), gamma-B-cristalina/ubiquitina (por ejemplo,
60 65

Affilins), CTLD3 (por ejemplo, Tetranectinas), Fynomers y (módulo LDLR-A) (por ejemplo, Avimers). Se proporciona información adicional sobre estructuras alternativas en Binz y otros, *Nat. Biotechnol.*, 2005 23:1257-1268; Skerra, *Current Opin. in Biotech.*, 2007 18:295-304; y Silacci y otros, *J. Biol. Chem.*, 2014, 289:14392-14398. Una estructura alternativa es un tipo de ABP.

El término "dominio de unión a antígeno" significa la porción de una ABP que es capaz de unirse específicamente a un antígeno o epítopo. Un ejemplo de un dominio de unión a antígeno es un dominio de unión a antígeno formado por un dímero VH -VL de un anticuerpo. Otro ejemplo de un dominio de unión a antígeno es un dominio de unión a antígeno formado por la diversificación de ciertos lazos del décimo dominio de tipo III de fibronectina de una Adnectina.

Los términos "anticuerpo de longitud completa," "anticuerpo intacto," y "anticuerpo entero" se usan indistintamente en la presente descripción para referirse a un anticuerpo que tiene una estructura sustancialmente similar a una estructura del anticuerpo nativo o que tiene cadenas pesadas que comprende una región Fc. Por ejemplo, cuando se usa para referirse a una molécula de IgG, un "anticuerpo de longitud completa" es un anticuerpo que comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras.

El término "región Fc" significa la región C-terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina que, en los anticuerpos naturales, interactúa con los receptores Fc y ciertas proteínas del sistema del complemento. Las estructuras de las regiones Fc de diversas inmunoglobulinas y los sitios de glicosilación contenidos en ellas se conocen en la técnica. Véase Schroeder y Cavacini, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 125:S41-52. La región Fc puede ser una región Fc natural o una región Fc modificada como se describe en la técnica o en otra parte de esta descripción.

Las regiones VH y VL pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad ("regiones hipervariables (HVR)"; también llamadas "regiones determinantes de complementariedad" (CDR), intercaladas con regiones más conservadas. Las regiones más conservadas se denominan regiones marco (FR). Cada VH y VL generalmente comprende tres CDR y cuatro FR, dispuestas en el siguiente orden (desde el N-terminal al C-terminal): FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4. Las CDR están implicadas en la unión a antígeno e influyen en la especificidad del antígeno y la afinidad de unión del anticuerpo. Véase Kabat y otros, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* 5ta Edición. (1991) Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD.

La cadena ligera de cualquier especie vertebrada puede asignarse a uno o dos tipos, llamado kappa (κ) y lambda (λ), en base a las secuencias de sus dominios constantes.

La cadena pesada de cualquier especie de vertebrado puede asignarse a una de cinco clases diferentes (o isotipos): IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM. Estas clases también se denominan α , δ , ϵ , γ y μ , respectivamente. Las clases de IgG e IgA se dividen además en subclases sobre la base de las diferencias en secuencia y función. Los humanos expresan las siguientes subclases: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, e IgA2.

Los límites de la secuencia de aminoácidos de una CDR pueden determinarse por un experto en la técnica mediante el uso de cualquiera de varios esquemas de numeración conocidos, que incluyen los descritos por Kabat y otros, supra (esquema de numeración de "Kabat"); Al-Lazikani y otros, 1997, *J. Mol. Biol.*, 273:927-948 (Esquema de numeración de "Chothia"); MacCallum y otros, 1996, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (Esquema de numeración de "Contacto"); Lefranc y otros, *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27:55-77 (esquema de numeración de "IMGT"); y Honegge y Pluckthun, *J. Mol. Biol.*, 2001, 309:657-70 (Esquema de numeración de "AHO").

La Tabla 1 proporciona las posiciones de CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 identificadas por los esquemas de Kabat y Chothia. Para CDR-H1, la numeración de residuos se proporciona mediante el uso de los esquemas de numeración de Kabat y Chothia.

Las CDR pueden asignarse, por ejemplo, mediante el uso de un software de numeración de anticuerpos, como Abnum, disponible en www.bioinf.org.uk/abs/abnum/, y descrito en Abhinandan y Martin, *Immunology*, 2008, 45:3832-3839.

Tabla 1. Residuos en las CDR de acuerdo con los esquemas de numeración de Kabat y Chothia.

CDR	Kabat	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97
H1 (numeración de Kabat)	H31-H35B	H26-H32 o H34*

(Continuación)

H1 (numeración de Chothia)	H31-H35	H26-H32
H2	H50-H65	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102
* El terminal C de la CDR-H1, cuando se numera mediante el uso de la convención de numeración de Kabat, varía entre H32 y H34, en dependencia de la longitud de la CDR.		

El "esquema de numeración de la UE" se usa generalmente cuando se hace referencia a un residuo en una región constante de cadena pesada del anticuerpo (por ejemplo, como se informa en Kabat y otros, supra). A menos que se indique de cualquier otra manera, el esquema de numeración de la UE se usa para hacer referencia a los residuos en las regiones constantes de la cadena pesada del anticuerpo descritas en la presente descripción.

Un "fragmentos de anticuerpo" comprende una porción de un anticuerpo intacto, tal como la región variable o de unión a antígeno o de un anticuerpo intacto. Los fragmentos de anticuerpos incluyen, por ejemplo, fragmentos Fv, fragmentos Fab, fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fab', fragmentos scFv (sFv) y fragmentos scFv-Fc.

Los fragmentos "Fv" comprenden un dímero no enlazado covalentemente de un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera.

Los fragmentos "Fab" comprenden, además de los dominios variables de cadena ligera y pesada, el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH1) de la cadena pesada. Los fragmentos Fab pueden generarse, por ejemplo, mediante métodos recombinantes o por digestión con papaína de un anticuerpo de longitud completa.

Los fragmentos "F(ab')₂" contienen dos fragmentos Fab' unidos, cerca de la región bisagra, por enlaces disulfuro. Los fragmentos F(ab')₂ pueden generarse, por ejemplo, mediante métodos recombinantes o por digestión con pepsina de un anticuerpo intacto. Los fragmentos F(ab') pueden disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con β-mercaptoetanol.

Los fragmentos de anticuerpos "Fv de cadena sencilla" o "sFv" o "scFv" comprenden los dominios VH y VL en una cadena polipeptídica sencilla. La VH y VL generalmente se enlazan por un enlace peptídico. Véase Pluckthun A. (1994). Puede usarse cualquier enlace adecuado. En algunas modalidades, el enlace es un (GGGGS)_n (SEC ID NO: 127). En algunas modalidades, n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Véase Antibodies from Escherichia coli. En Rosenberg M. & Moore G.P. (Eds.), The Pharmacology of Monoclonal Antibodies vol. 113 (pp. 269-315). Springer-Verlag, Nueva York.

Los fragmentos "scFv-Fc" comprenden un scFv unido a un dominio Fc. Por ejemplo, puede unirse un dominio Fc al C terminal del scFv. El dominio Fc puede seguir al VH o VL, en dependencia de la orientación de los dominios variables en el scFv (es decir, VH -VL o VL -VH). Puede usarse cualquier dominio Fc adecuado conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos casos, el dominio Fc comprende un dominio Fc de IgG4.

El término "anticuerpo de dominio único" se refiere a una molécula en la que un dominio variable de un anticuerpo se une específicamente a un antígeno sin la presencia del otro dominio variable. Los anticuerpos de un solo dominio y sus fragmentos se describen en Arabi Ghahroudi y otros, FEBS Letters, 1998, 414:521-526 y Muyldermans y otros, Trends in Biochem. Sci., 2001, 26:230-245. Los anticuerpos de un solo dominio también se conocen como sdAb o nanocuerpos.

Una "ABP multiespecífica" es una ABP que comprende dos o más dominios de unión a antígeno diferentes que se unen colectivamente de forma específica a dos o más epítopos diferentes. Los dos o más epítopos diferentes pueden ser epítopos del mismo antígeno (por ejemplo, una sola molécula TIGIT expresada por una célula) o de antígenos diferentes (por ejemplo, diferentes moléculas TIGIT expresadas por la misma célula, o una molécula TIGIT y otra molécula no TIGIT). En algunos aspectos, una ABP multiespecífica se une a dos epítopos diferentes (es decir, una "ABP biespecífica"). En algunos aspectos, una ABP multiespecífica se une a tres epítopos diferentes (es decir, una "ABP trispecífica"). En algunos aspectos, una ABP multiespecífica se une a cuatro epítopos diferentes (es decir, una "ABP tetraespecífica"). En algunos aspectos, una ABP multiespecífica se une a cinco epítopos diferentes (es decir, una "ABP pentaespecífica"). En algunos aspectos, una ABP multiespecífica se une a 6, 7, 8 o más epítopos diferentes. Cada especificidad de unión puede estar presente en cualquier valencia adecuada. En otra parte de esta descripción se proporcionan ejemplos de ABP multiespecíficas.

Una "ABP mono-específica" es una ABP que comprende uno o más sitios de unión que se unen específicamente a un solo epítipo. Un ejemplo de una ABP mono-específica es una molécula de IgG de origen natural que, aunque es

divalente (es decir, que tiene dos dominios de unión a antígeno), reconoce el mismo epítipo en cada uno de los dos dominios de unión a antígeno. La especificidad de unión puede estar presente en cualquier valencia adecuada.

El término "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos. Una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos comprende anticuerpos que son sustancialmente similares y que se unen al mismo(s) epítipo(s), excepto por las variantes que normalmente pueden surgir durante la producción del anticuerpo monoclonal. Tales variantes generalmente están presentes solo en cantidades menores. Un anticuerpo monoclonal típicamente se obtiene mediante un proceso que incluye la selección de un solo anticuerpo de una pluralidad de anticuerpos. Por ejemplo, el proceso de selección puede ser la selección de un clon único de una pluralidad de clones, tal como un grupo de clones de hibridoma, clones de fagos, clones de levadura, clones de bacterias u otros clones de ADN recombinante. El anticuerpo seleccionado puede modificarse adicionalmente, por ejemplo, para mejorar la afinidad por el objetivo ("maduración de la afinidad"), humanizar el anticuerpo, mejorar su producción en cultivo celular y/o reducir su inmunogenicidad en un sujeto.

El término "anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo en el que una porción de la cadena pesada y/o ligera se deriva de una fuente o especie en particular, mientras que el resto de la cadena pesada y/o ligera se deriva de una fuente o especie diferente.

Las formas "humanizadas" de anticuerpos no humanos son anticuerpos quiméricos que contienen una secuencia mínima derivada del anticuerpo no humano. Un anticuerpo humanizado es generalmente un anticuerpo humano (anticuerpo receptor) en el que los residuos de una o más CDR se reemplazan por residuos de uno o más CDR de un anticuerpo no humano (anticuerpo donante). El anticuerpo donante puede ser cualquier anticuerpo no humano adecuado, tal como un anticuerpo de ratón, rata, conejo, pollo o primate no humano que tenga una especificidad, afinidad o efecto biológico deseado. En algunos casos, los residuos de la región marco seleccionados del anticuerpo receptor se reemplazan por los residuos de la región marco correspondientes del anticuerpo donante. Los anticuerpos humanizados pueden comprender además residuos que no se encuentran en el anticuerpo receptor ni en el anticuerpo donante. Tales modificaciones pueden realizarse para refinar aún más la función del anticuerpo. Para detalles adicionales, véase Jones y otros, *Nature*, 1986, 321:522-525; Riechmann y otros, *Nature*, 1988, 332:323-329; y Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 1992, 2:593-596.

Un "anticuerpo humano" es uno que posee una secuencia de aminoácidos correspondiente a la de un anticuerpo producido por un humano o una célula humana, o derivado de una fuente no humana que utiliza repertorios de anticuerpos humanos o secuencias que codifican para el anticuerpo humano (por ejemplo, obtenido de fuentes humanas o diseñados de novo). Los anticuerpos humanos excluyen específicamente los anticuerpos humanizados.

Un "ABP aislado" o "ácido nucleico aislado" es una ABP o ácido nucleico que se separó y/o recuperó de un componente de su entorno natural. Los componentes del entorno natural pueden incluir enzimas, hormonas y otros materiales proteicos o no proteicos. En algunas modalidades, una ABP aislada se purifica en un grado suficiente para obtener al menos 15 residuos de la secuencia de aminoácidos interna o N-terminal, por ejemplo, mediante el uso de un secuenciador de copa giratoria. En algunas modalidades, una ABP aislada se purifica hasta la homogeneidad mediante electroforesis en gel (por ejemplo, SDS-PAGE) bajo condiciones reductoras o no reductoras, con detección mediante tinción con azul de Coomassie o plata. En algunas modalidades, una ABP aislada puede incluir una ABP in situ dentro de las células recombinantes, ya que al menos un componente del entorno natural de la ABP no está presente. En algunos aspectos, se prepara una ABP aislada o un ácido nucleico aislado mediante al menos una etapa de purificación. En algunas modalidades, una ABP aislada o un ácido nucleico aislado se purifica hasta al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % en peso. En algunas modalidades, una ABP aislada o un ácido nucleico aislado se purifica hasta al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % en volumen. En algunas modalidades, una ABP aislada o un ácido nucleico aislado se proporciona como una solución que comprende al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % a 100 % de ABP o ácido nucleico en peso. En algunas modalidades, una ABP aislada o un ácido nucleico aislado se proporciona como una solución que comprende al menos 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % a 100 % de ABP o ácido nucleico por volumen.

"Afinidad" se refiere a la fortaleza de la suma total de las interacciones no covalentes entre un sitio de enlace único de una molécula (por ejemplo, una ABP) y su pareja de unión (por ejemplo, un antígeno o epítipo). A menos que se indique de cualquier otra manera, como se usa en la presente, "afinidad" se refiere a la afinidad de unión intrínseca que refleja una interacción de 1:1 entre los miembros de un par de unión (por ejemplo, ABP y antígeno o epítipo). La afinidad de una molécula X por su pareja Y puede representarse mediante la constante de equilibrio de disociación (KD). Los componentes cinéticos que contribuyen a la constante de equilibrio de disociación se describen con más detalle más abajo. La afinidad puede medirse mediante métodos comunes conocidos en la técnica, incluidos los descritos en la presente descripción, tal como la tecnología de resonancia de plasmones superficiales (SPR) (por ejemplo, BIACORE®) o interferometría de biocapa (por ejemplo, FORTEBIO®).

Con respecto a la unión de una ABP a una molécula diana, los términos "unión", "unión específica", "se une específicamente a", "específico para", "se une selectivamente" y "selectivo para" un antígeno particular (por ejemplo, una diana polipeptídica) o un epítipo en un antígeno particular significa la unión que se mide diferente de una interacción no específica o no selectiva (por ejemplo, con una molécula no diana). La unión específica puede

medirse, por ejemplo, mediante la medición de la unión a una molécula diana y comparándola con la unión a una molécula no diana. La unión específica también puede determinarse por competencia con una molécula control que imita el epítipo reconocido en la molécula diana. En ese caso, la unión específica se indica si la molécula control inhibe competitivamente la unión de la ABP a la molécula diana. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP de TIGIT por una molécula no diana es menor que aproximadamente el 50 % de la afinidad por la TIGIT. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP de TIGIT por una molécula no diana es menor que aproximadamente el 40 % de la afinidad por la TIGIT. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP de TIGIT por una molécula no diana es menor que aproximadamente el 30 % de la afinidad por la TIGIT. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP de TIGIT por una molécula no diana es menor que aproximadamente el 20 % de la afinidad por la TIGIT. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP de TIGIT por una molécula no diana es menor que aproximadamente el 10 % de la afinidad por la TIGIT. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP de TIGIT por una molécula no diana es menor que aproximadamente el 1 % de la afinidad por la TIGIT. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP de TIGIT por una molécula no diana es inferior a aproximadamente el 0,1 % de la afinidad por la TIGIT.

El término "KD" (sec-1), como se usa en la presente, se refiere a la constante de velocidad de disociación de una interacción ABP-antígeno particular. Este valor también se conoce como valor koff.

El término "ka"(M-1×sec-1), como se usa en la presente, se refiere a la constante de velocidad de asociación de una interacción ABP-antígeno particular. Este valor también se conoce como valor kon.

El término "KD"(M), como se usa en la presente, se refiere a la constante de equilibrio de disociación de una interacción ABP-antígeno particular. $KD = kd/ka$. En algunas modalidades, la afinidad de una ABP se describe en términos de la KD para una interacción entre tal ABP y su antígeno. Para mayor claridad, como se sabe en la técnica, un valor de KD menor indica una interacción de mayor afinidad, mientras que un valor de KD mayor indica una interacción de menor afinidad.

El término "KA"(M-1), como se usa en la presente, se refiere a la constante de equilibrio de asociación de una interacción ABP-antígeno particular. $KA = ka/kd$.

Una ABP "madurada por afinidad" es una ABP con una o más alteraciones (por ejemplo, en una o más CDR o FR) en relación con una ABP principal (es decir, una ABP a partir de la cual se deriva o se diseña la ABP alterada) que dan como resultado una mejora en la afinidad de la ABP por su antígeno, en comparación con la ABP original que no posee la(s) alteración(es). En algunas modalidades, una ABP madurada por afinidad tiene una afinidad nanomolar o picomolar por el antígeno diana. Las ABP maduras por afinidad pueden producirse mediante el uso de una variedad de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, Marcas y otros (Bio/Technology, 1992, 10:779-783) describen la maduración de la afinidad mediante el barajado de los dominios VH y VL. La mutagénesis aleatoria de las CDR y/o los residuos del marco se describe en, por ejemplo, Barbas y otros. (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1994, 91:3809-3813); Schier y otros, Gene, 1995, 169:147-155; Yelton y otros, J. Immunol., 1995, 155:1994-2004; Jackson y otros, J. Immunol., 1995, 154:3310-3319; y Hawkins y otros, J. Mol. Biol., 1992, 226:889-896.

Un "inmunoconjugado" es una ABP conjugada con una o más moléculas heterólogas, tal como un agente terapéutico o de diagnóstico.

"Funciones efectoras" se refieren a aquellas actividades biológicas mediadas por la región Fc de un anticuerpo, que varía en dependencia del isotipo del anticuerpo. Los ejemplos de funciones efectoras de anticuerpos incluyen la unión de C1q para activar la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), la unión del receptor Fc para activar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP).

Cuando se usa en la presente descripción el contexto de dos o más ABP, el término "compiten con" o "competencia cruzada con" indica que las dos o más ABP compiten por unirse a un antígeno (por ejemplo, TIGIT). En un ensayo ilustrativo, se recubre una superficie con TIGIT y se pone en contacto con una primera ABP de TIGIT, después de lo cual se agrega una segunda ABP de TIGIT. En otro ensayo ilustrativo, se recubre una superficie con una primera ABP de TIGIT y se pone en contacto con TIGIT, y luego se agrega una segunda ABP de TIGIT. Si la presencia de la primera ABP de TIGIT reduce la unión de la segunda ABP de TIGIT, en cualquier ensayo, entonces las ABP compiten entre sí. El término "compiten con" también incluye combinaciones de ABP en las que una ABP reduce la unión de otra ABP, pero en las que no se observa competencia cuando se añaden las ABP en el orden inverso. Sin embargo, en algunas modalidades, la primera y la segunda ABP inhiben la unión entre sí, independientemente del orden en que se agreguen. En algunas modalidades, una ABP reduce la unión de otra ABP a su antígeno en al menos un 25 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, o al menos el 95%. Un experto en la técnica puede seleccionar las concentraciones de los anticuerpos usados en los ensayos competitivos en base a las afinidades de las ABP por TIGIT y la valencia de las ABP. Los ensayos descritos en esta definición son ilustrativos y un experto en la técnica puede utilizar cualquier ensayo adecuado para determinar si los anticuerpos compiten entre sí. Los ensayos adecuados se describen, por ejemplo, en Cox y otros, "Immunoassay Methods", en Assay Guidance Manual [Internet], actualizado el 24 de

diciembre de 2014 (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92434/; consultado el 29 de septiembre de 2015)); Silman y otros, *Cytometry*, 2001, 44:30-37; y Finco y otros, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2011, 54:351-358.

El término "epítipo" significa una porción de un antígeno que se une específicamente a una ABP. Los epítipos frecuentemente consisten en residuos de aminoácidos accesibles en la superficie y/o cadenas laterales de azúcares y pueden tener características específicas de estructura tridimensional, así como también características específicas de carga. Los epítipos conformacionales y no conformacionales se distinguen en que la unión al primero pero no al último puede perderse en presencia de solventes desnaturizantes. Un epítipo puede comprender residuos de aminoácidos que están directamente implicados en la unión y otros residuos de aminoácidos que no están directamente implicados en la unión. El epítipo al que se une una ABP puede determinarse mediante el uso de técnicas conocidas para la determinación de epítipos tales como, por ejemplo, la prueba de la unión de ABP a variantes de TIGIT con diferentes mutaciones puntuales, o a variantes de TIGIT químicas.

Por ciento de "identidad" entre una secuencia polipeptídica y una secuencia de referencia se define como el porcentaje de residuos de aminoácidos en una secuencia candidato que son idénticos con los residuos de aminoácidos en la secuencia polipeptídica de referencia, después de alinear las secuencias e introducir interrupciones, si necesario, para el por ciento máximo de identidad de secuencia, y sin considerar cualquiera de las sustituciones conservadoras como parte de la secuencia de identidad. La alineación para fines de determinar el por ciento de identidad de la secuencia de aminoácidos puede lograrse de varias maneras que están dentro del conocimiento en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de programas computarizados públicamente disponibles tales como el programa BLAST, BLAST-2, ALIGN o Megalign (DNASTAR). Los expertos en la técnica pueden determinar los parámetros adecuados para alinear las secuencias, que incluyen cualquiera de los algoritmos necesarios para lograr el alineamiento máximo sobre la longitud completa de las secuencias que se comparan.

Una "sustitución conservadora" o una "sustitución conservativa de aminoácidos" se refiere a la sustitución de un aminoácido con un aminoácido química o funcionalmente similar. Las tablas de sustituciones conservadoras que proporcionan aminoácidos similares se conocen bien en la técnica. A manera de ejemplo, los grupos de aminoácidos proporcionados en las Tablas 2-4 se consideran, en algunos ejemplos, sustituciones conservadoras entre sí.

Tabla 2. Grupos seleccionados de aminoácidos que se consideran sustituciones conservadoras entre sí, en ciertos ejemplos.

<i>Residuos ácidos</i>	D y E
<i>Residuos básicos</i>	K, R y H
<i>Residuos hidrofílicos no cargados</i>	S, T, N y Q
<i>Residuos alifáticos no cargados</i>	G, A, V, L e I
<i>Residuos no polares no cargados</i>	C, M y P
<i>Residuos aromáticos</i>	F, Y y W

Tabla 3. Grupos de aminoácidos adicionales seleccionados que pueden considerarse sustituciones conservadoras entre sí, en ciertos ejemplos:

<i>Grupo 1</i>	A, S y T
<i>Grupo 2</i>	D y E
<i>Grupo 3</i>	N y Q
<i>Grupo 4</i>	R y K
<i>Grupo 5</i>	I, L y M
<i>Grupo 6</i>	F, Y y W

Tabla 4. Más grupos de aminoácidos seleccionados que pueden considerarse sustituciones conservadoras entre sí, en ciertos ejemplos:

<i>Grupo A</i>	A y G
<i>Grupo B</i>	D y E
<i>Grupo C</i>	N y Q
<i>Grupo D</i>	R, K y H

(Continuación)

Grupo E	K, L, M, V
Grupo F	F, Y y W
Grupo G	S y T
Grupo H	C y M

10 Pueden encontrarse sustituciones conservadoras adicionales, por ejemplo, en Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* 2da Edición. (1993) W. H. Freeman & Co., New York, NY. Una ABP generada al hacer una o más sustituciones conservadoras de residuos de aminoácidos en una ABP original se denomina "variante modificada de manera conservadora".

15 El término "aminoácido" se refiere a los veinte aminoácidos naturales comunes. Los aminoácidos naturales incluyen alanina (Ala A), arginina (Arg; R), asparagina (Asn; N), ácido aspártico (Asp; D), cisteína (Cys; C), ácido glutámico (Glu; E), glutamina (Gln; Q), glicina (Gly; G), histidina (His; H), isoleucina (Ile; I), leucina (Leu; L), lisina (Lys; K), metionina (Met; M), fenilalanina (Phe; F), prolina (Pro; P), serina (Ser; S), treonina (Thr; T), triptófano (Trp; W), tirosina (Tyr; Y), valina (Val; V).

20 El término "vector," como se usa en la presente, se refiere a una molécula de ácido nucleico capaz de propagar otro ácido nucleico al que se enlaza. El término incluye el vector como una estructura de autorreplicación de ácido nucleico, así como también el vector incorporado dentro del genoma de una célula huésped dentro de la cual se introdujo. Ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de los ácidos nucleicos a los que están operativamente enlazados. Tales vectores se denominan en la presente descripción como "vectores de expresión."

25 Los términos "célula huésped," "línea de célula huésped," y "cultivo de célula huésped" se usan indistintamente y refieren a las células en las que se introdujo el ácido nucleico exógeno, que incluye la progenie de tales células. Las células huésped incluyen "transformantes" (o "células transformadas") y "transfectantes" (o "células transfectadas"), cada uno de los cuales incluye la célula primaria transformada o transfectada y la progenie derivada de la misma. La progenie puede no ser completamente idéntica en el contenido de ácido nucleico a una célula parental, pero puede contener mutaciones.

30 El término "tratar" (y variaciones del mismo tales como "trato" o "tratamiento") se refiere a una intervención clínica en un intento de alterar el curso natural de una enfermedad o condición en un sujeto que lo necesita. El tratamiento puede realizarse tanto para la profilaxis como durante el curso de la patología clínica. Los efectos convenientes del tratamiento incluyen, prevenir la ocurrencia o recurrencia de la enfermedad, aliviar los síntomas, disminuir cualquiera de las consecuencias patológicas directas o indirectas de la enfermedad, prevenir la metástasis, disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad, mejorar o mitigar el estado de la enfermedad, y remisión o pronóstico mejorado.

35 Como se usa en la presente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de ABP o composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para tratar una enfermedad o trastorno.

40 Como se usa en la presente, el término "sujeto" significa un sujeto mamífero. Los sujetos ilustrativos incluyen humanos, monos, perros, gatos, ratones, ratas, vacas, caballos, camellos, cabras, conejos y ovejas. En ciertas modalidades, el sujeto es un humano. En algunas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad o afección que puede tratarse con una ABP proporcionada en la presente descripción. En algunos aspectos, la enfermedad o condición es un cáncer. En algunos aspectos, la enfermedad o condición es una infección viral.

45 El término "prospecto" se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los paquetes comerciales de productos terapéuticos o de diagnóstico (por ejemplo, kits) que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, terapia combinada, contraindicaciones y/o advertencias sobre el uso de tales productos terapéuticos o de diagnóstico.

50 El término "agente citotóxico", como se usa en la presente, se refiere a una sustancia que inhibe o previene una función celular y/o causa la muerte o destrucción celular.

55 Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los agentes quimioterapéuticos incluyen "agentes antihormonales" o "terapéuticos endocrinos" que actúan para regular, reducir, bloquear, o inhibir los efectos de las hormonas que pueden promover el crecimiento del cáncer.

60 El término "agente citostático" se refiere a un compuesto o composición que detiene el crecimiento de una célula in vitro o in vivo. En algunas modalidades, un agente citostático es un agente que reduce el porcentaje de células en

fase S. En algunas modalidades, un agente citostático reduce el porcentaje de células en la fase S en al menos un 20 %, al menos un 40 %, al menos un 60 % o al menos un 80 %.

El término "tumor" se refiere a todo crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sean malignas o benignas, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. Los términos "cáncer", "canceroso", "trastorno proliferativo celular", "trastorno proliferativo" y "tumor" no se excluyen mutuamente en lo que se refiere en la presente descripción. Los términos "trastorno proliferativo celular" y "trastorno proliferativo" se refieren a trastornos que se asocian con algún grado de proliferación celular anormal. En algunas modalidades, el trastorno de proliferación celular es cáncer. En algunos aspectos, el tumor es un tumor sólido. En algunos aspectos, el tumor es una malignidad hematológica.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una preparación que está en tal forma que permite que la actividad biológica de un ingrediente activo contenido en ella sea eficaz en el tratamiento de un sujeto, y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para el sujeto en las cantidades proporcionadas en la composición farmacéutica.

Los términos "modular" y "modulación" se refieren a reducir o inhibir o, alternativamente, activar o aumentar, una variable citada.

Los términos "aumentar" y "activar" se refieren a un aumento del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100%, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces o más en una variable citada.

Los términos "reducir" e "inhibir" se refieren a una disminución del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100 o más en una variable citada.

El término "agonizar" se refiere a la activación de la señalización del receptor para inducir una respuesta biológica asociada con la activación del receptor. Un "agonista" es una entidad que se une a un receptor y lo agoniza.

El término "antagonizar" se refiere a la inhibición de la señalización del receptor para inhibir una respuesta biológica asociada con la activación del receptor. Un "antagonista" es una entidad que se une y antagoniza un receptor.

El término "célula T efectora" incluye células T colaboradoras (es decir, CD4+) y células T citotóxicas (es decir, CD8+). Los linfocitos T CD4+ efectores contribuyen al desarrollo de varios procesos inmunológicos, incluida la maduración de linfocitos B en células plasmáticas y linfocitos B de memoria, y la activación de linfocitos T citotóxicos y macrófagos. Las células T efectoras CD8+ destruyen las células infectadas por virus y las células tumorales. Véase Seder y Ahmed, Nature Immunol., 2003, 4:835-842, para obtener información adicional sobre las células T efectoras.

El término "célula T reguladora" incluye células que regulan la tolerancia inmunológica, por ejemplo, mediante la supresión de las células T efectoras. En algunos aspectos, la célula T reguladora tiene un fenotipo CD4+CD25+Foxp3+. En algunos aspectos, la célula T reguladora tiene un fenotipo CD8+CD25+. Véase Nocentini y otros, Br. J. Pharmacol., 2012, 165:2089-2099, para obtener información adicional sobre las células T reguladoras que expresan TIGIT.

El término "célula dendrítica" se refiere a una célula presentadora de antígeno profesional capaz de activar una célula T virgen y estimular el crecimiento y la diferenciación de una célula B.

2. Proteínas de unión a antígeno TIGIT

2.1. Unión de TIGIT y células diana

En la presente descripción se proporcionan las ABP que se unen específicamente a TIGIT. En algunos aspectos, la TIGIT es hTIGIT (SEQ ID NO:1). En algunos aspectos, la TIGIT es cTIGIT (SEQ ID NO:2). En algunos aspectos, la TIGIT es mTIGIT con la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO:3. En algunos aspectos, la TIGIT es mTIGIT con la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 138.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO:1), cTIGIT (SEQ ID NO:2) y mTIGIT de SEQ ID NO:3. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO:1), cTIGIT (SEQ ID NO:2) y mTIGIT de SEQ ID NO: 138. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO:1) y cTIGIT (SEQ ID NO:2). En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO:1). En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción no se unen a mTIGIT de SEQ ID NO:3. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción no se unen a mTIGIT de SEQ ID NO:138.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción se unen específicamente al dominio extracelular de TIGIT.

5 En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción es un anticuerpo. En algunas modalidades, un anticuerpo proporcionado en la presente descripción es un fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción es una estructura alternativa.

10 La TIGIT puede expresarse en la superficie de cualquier célula diana adecuada. En algunas modalidades, la célula diana es una célula T. En algunas modalidades, la célula diana es una célula T efectora. En algunas modalidades, la célula diana es una célula T reguladora. En algunas modalidades, la célula diana es una célula T asesina natural (NK). En algunas modalidades, la célula diana es una célula T asesina natural (NKT).

15 En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción comprenden una molécula de inmunoglobulina. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción consisten en una molécula de inmunoglobulina. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción consisten esencialmente en una molécula de inmunoglobulina. En algunos aspectos, la molécula de inmunoglobulina comprende un anticuerpo. En algunos aspectos, la molécula de inmunoglobulina consta de un anticuerpo. En algunos aspectos, la molécula de inmunoglobulina consiste esencialmente en un anticuerpo.

20 En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción comprenden una cadena ligera. En algunos aspectos, la cadena ligera es una cadena ligera kappa. En algunos aspectos, la cadena ligera es una cadena ligera lambda.

25 En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción comprenden una cadena ligera kappa que comprende la SEQ ID NO: 126.

30 En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción comprenden una cadena pesada. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgA. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgD. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgE. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgM. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG1. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG2. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG3. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG4. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgA1. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgA2.

35 En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción comprenden una cadena pesada de IgG4 que comprende una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO:55 y SEQ ID NO:56. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción comprenden una cadena pesada de IgG1 que comprende una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO:57 y SEQ ID NO: 125.

40 En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción comprenden un fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción consisten en un fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción consisten esencialmente en un fragmento de anticuerpo. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fv. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fab. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento F(ab')₂. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fab'. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento scFv (sFv). En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento scFv-Fc. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento de un anticuerpo de dominio único.

50 En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción se deriva de un anticuerpo ilustrativo proporcionado en la presente descripción. En algunas modalidades, los fragmentos de anticuerpos proporcionados en la presente descripción no se derivan de un anticuerpo ilustrativo proporcionado en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para obtener fragmentos de anticuerpos.

55 En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado se une específicamente a hTIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción se une específicamente a cTIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción se une específicamente a mTIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción se une específicamente a hTIGIT y cTIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción se une específicamente a hTIGIT y mTIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción se une específicamente a cTIGIT y mTIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción se une específicamente a hTIGIT, cTIGIT y mTIGIT.

65

- En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo derivado de un anticuerpo proporcionado en la presente descripción retiene la afinidad, medida por KD, para hTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal anticuerpo. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo derivado de un anticuerpo proporcionado en la presente descripción retiene la afinidad, medida por KD, para cTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal anticuerpo. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo derivado de un anticuerpo proporcionado en la presente descripción retiene la afinidad, medida por KD, para mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal anticuerpo. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo derivado de un anticuerpo proporcionado en la presente descripción retiene la afinidad, medida por KD, tanto para hTIGIT como para cTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal anticuerpo. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo derivado de un anticuerpo proporcionado en la presente descripción retiene la afinidad, medida por KD, tanto para cTIGIT como para mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal anticuerpo. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo derivado de un anticuerpo proporcionado en la presente descripción retiene la afinidad, medida por KD, para los tres hTIGIT, cTIGIT y mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal anticuerpo.
- En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción retiene la capacidad de antagonizar TIGIT, de acuerdo con lo medido por uno o más ensayos o efectos biológicos descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción conserva la capacidad de evitar que TIGIT interactúe con uno o más de sus ligandos, como se describe en la presente descripción.
- En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción compite por la unión a TIGIT con un anticuerpo seleccionado de MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 o MAB21, cada uno como se proporciona en la Tabla 5 de esta descripción.
- En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción inhibe la unión de CD155 a TIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción inhibe la unión de CD112 a TIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción inhibe la asociación de CD226 con TIGIT.
- En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción activa una célula T efectora o una célula asesina natural (NK). En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción disminuye el número de células T reguladoras en un tejido o en circulación. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción inhibe la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora.
- En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción no se une específicamente a ninguno de PVRL1, PVRL2, PVRL3 o PVRL4.
- En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en la presente descripción se une a TIGIT murino (mTIGIT; SEQ ID NO:3) con una afinidad menor (como se indica por una mayor KD) que la afinidad del fragmento de anticuerpo por hTIGIT, o no se une a mTIGIT.
- En algunas modalidades, un fragmento de un anticuerpo proporcionado en la presente descripción se une al mismo epítipo de TIGIT que tal anticuerpo.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción son anticuerpos monoclonales. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción son anticuerpos policlonales.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción comprenden un anticuerpo quimérico. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción consisten en un anticuerpo quimérico. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción consisten esencialmente en un anticuerpo quimérico. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción comprenden un anticuerpo humanizado. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción consisten en un anticuerpo humanizado. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción consisten esencialmente en un anticuerpo humanizado. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción comprenden un anticuerpo humano. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción consisten en un anticuerpo humano. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción consisten esencialmente en un anticuerpo humano.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción están maduras por afinidad. En algunos aspectos, las ABP maduras por afinidad son ABP maduras por afinidad derivadas de una ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción comprenden una estructura alternativa. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción consisten en una estructura alternativa. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción consisten esencialmente en una estructura alternativa. Puede usarse cualquier estructura alternativa adecuada. En algunos aspectos, la estructura alternativa se selecciona de un Adnectin™, un iMab, un Anticalin®, un EETI-II/AGRP, un dominio de Kunitz, un aptámero de péptido de tiorredoxina, un Affibody®, un DARPin, un Affilin, un Tetranectin, un Fynomer y un Avimer.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de TIGIT a uno o más ligandos de TIGIT. En algunos aspectos, el ligando de TIGIT se selecciona de uno o más receptores de poliovirus (PVR; CD155) y nectina-2 (CD112, PVRL2). En algunos aspectos, la ABP inhibe la unión de TIGIT a uno o más ligandos de TIGIT en al menos un 50 %. En algunos aspectos, la ABP inhibe la unión de TIGIT a uno o más ligandos de TIGIT en al menos un 75 %. En algunos aspectos, la ABP inhibe la unión de TIGIT a uno o más ligandos de TIGIT en al menos un 90 %. En algunos aspectos, la ABP inhibe la unión de TIGIT a uno o más ligandos de TIGIT en al menos un 95 %.

En algunas modalidades, una ABP de la invención es una ABP que compite con una ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción. En algunos aspectos, la ABP que compite con la ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción se une al mismo epítipo que una ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción no se une a PVRL4.

Se sabe que cuando un anticuerpo se expresa en células, el anticuerpo se modifica después de la traducción. Los ejemplos de la modificación postraduccional incluyen la escisión de la lisina en el terminal C de la cadena pesada por una carboxipeptidasa; modificación de glutamina o ácido glutámico en el terminal N de la cadena pesada y la cadena ligera a ácido piroglutámico por piroglutamilación; glicosilación; oxidación; desamidación; y la glicación, y se sabe que tales modificaciones postraduccionales ocurren en varios anticuerpos (Véase Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, Vol. 97, p. 2426-2447). En algunas modalidades, una ABP de la invención es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que sufrió una modificación postraduccional. Los ejemplos de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que sufrió una modificación postraduccional incluyen un anticuerpo o fragmentos de unión a antígeno del mismo que sufrió piroglutamilación en el terminal N de la región variable de la cadena pesada y/o eliminación de lisina en el terminal C de la cadena pesada. Se conoce en la técnica que tal modificación postraduccional debida a la piroglutamilación en el terminal N y la eliminación de lisina en el terminal C no tiene ninguna influencia sobre la actividad del anticuerpo o fragmento del mismo (Analytical Biochemistry, 2006, Vol. 348, p. 24-39).

2.2. Secuencias de proteínas de unión a antígeno TIGIT

2.2.1. Dominios VH

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH seleccionada de las SEQ ID NO: 4-24. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:4. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:5. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:6. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:7. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:8. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:9. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:10.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 11. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 12. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 13. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 14. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:15. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 16. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:17. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:18. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:19. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:20. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:21. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:22. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:23. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:24.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH que tiene al menos aproximadamente 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de identidad con una secuencia VH ilustrativa proporcionada en las SEQ ID NO: 4-24. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH proporcionada en las SEQ ID NO: 4-24, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

2.2.2. Dominios VL

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VL seleccionada de las SEQ ID NO: 25-28. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VL de SEQ ID NO:25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VL de SEQ ID NO:26. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VL de SEQ ID NO:27. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VL de SEQ ID NO:28.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VL que tiene al menos aproximadamente 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de identidad con una secuencia VL ilustrativa proporcionada en las SEQ ID NO: 25-28. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VL proporcionada en las SEQ ID NO: 25-28, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

2.2.3. Combinaciones VH-VL

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH seleccionada de las SEQ ID NO: 4-24 y una secuencia VL seleccionada de las SEQ ID NO: 25-28.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:4 y una secuencia VL de SEQ ID NO:25. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:5 y una secuencia VL de SEQ ID NO:25. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:6 y una secuencia VL de SEQ ID NO:25. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:7 y una secuencia VL de SEQ ID NO:25. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:8 y una secuencia VL de SEQ ID NO:25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:9 y una secuencia VL de SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP

5

10

15

20

25

30

40

45

50

55

60

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:22 y una secuencia VL de SEQ ID NO:25. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:22 y una secuencia VL de SEQ ID NO:26. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:22 y una secuencia VL de SEQ ID NO:27.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:23 y una secuencia VL de SEQ ID NO:25. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:23 y una secuencia VL de SEQ ID NO:26. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:23 y una secuencia VL de SEQ ID NO:27.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:24 y una secuencia VL de SEQ ID NO:25. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:24 y una secuencia VL de SEQ ID NO:26. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:24 y una secuencia VL de SEQ ID NO:27.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH que tiene al menos aproximadamente 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de identidad con una secuencia VH ilustrativa proporcionada en las SEQ ID NO: 4-24, y una secuencia VL que tiene al menos aproximadamente 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de identidad con una secuencia VL ilustrativa proporcionada en las SEQ ID NO: 25-28. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una secuencia VH proporcionada en las SEQ ID NO: 4-24, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 sustituciones de aminoácidos y una secuencia VL proporcionada en las SEQ ID NO: 25-28, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

2.2.4. CDR

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende de una a tres CDR de un dominio VH seleccionado de las SEQ ID NO: 4-24. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende de dos a tres CDR de un dominio VH seleccionado de las SEQ ID NO: 4-24. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende tres CDR de un dominio VH seleccionado de las SEQ ID NO: 4-24. En algunos ejemplos, las CDR son CDR de Kabat. En algunos ejemplos, las CDR son CDR de Chothia. En algunos ejemplos, las CDR son CDR de IMGT.

En algunos ejemplos, las CDR son CDR que tienen al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-H1, CDR-H2 o CDR-H3 de las SEQ ID NO: 4-24. En algunos ejemplos, la CDR-H1 es una CDR-H1 de un dominio VH seleccionado de las SEQ ID NO: 4-24, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, la CDR-H2 es una CDR-H2 de un dominio VH seleccionado de las SEQ ID NO: 4-24, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, la CDR-H3 es una CDR-H3 de un dominio VH seleccionado de las SEQ ID NO: 4-24, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende de una a tres CDR de un dominio VL seleccionado de las SEQ ID NO: 25-28. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende de dos a tres CDR de un dominio VL seleccionado de las SEQ ID NO: 25-28. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende tres CDR de un dominio VL seleccionado de las SEQ ID NO: 25-28. En algunos ejemplos, las CDR son CDR de Kabat. En algunos ejemplos, las CDR son CDR de Chothia. En algunos ejemplos, las CDR son CDR de IMGT.

En algunos ejemplos, las CDR son CDR que tienen al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-L1, CDR-L2 o CDR-L3 de las SEQ ID NO: 25-28. En algunos ejemplos, la CDR-L1

es una CDR-L1 de un dominio VL seleccionado de las SEQ ID NO: 25-28, con hasta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, la CDR-L2 es una CDR-L2 de un dominio VL seleccionado de las SEQ ID NO: 25-28, con hasta 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, la CDR-L3 es una CDR-L3 de un dominio VL seleccionado de las SEQ ID NO: 25-28, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende de una a tres CDR de un dominio VH seleccionado de las SEQ ID NO: 4-24 y de uno a tres CDR de un dominio VL seleccionado de las SEQ ID NO: 25-28. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende de dos a tres CDR de un dominio VH seleccionado de las SEQ ID NO: 4-24 y de dos a tres CDR de un dominio VL seleccionado de las SEQ ID NO: 25-28. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende tres CDR de un dominio VH seleccionado de las SEQ ID NO: 4-24 y tres CDR de un dominio VL seleccionado de las SEQ ID NO: 25-28. En algunos ejemplos, las CDR son CDR de Kabat. En algunos ejemplos, las CDR son CDR de Chothia. En algunos ejemplos, las CDR son CDR de IMGT.

En algunos ejemplos, las CDR son CDR que tienen al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-H1, CDR-H2 o CDR-H3 de las SEQ ID NO: 4-24 y al menos aproximadamente 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-L1, CDR-L2 o CDR-L3 de las SEQ ID NO: 25-28. En algunos ejemplos, la CDR-H1 es una CDR-H1 de un dominio VH seleccionado de las SEQ ID NO: 4-24, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H2 es una CDR-H2 de un dominio VH seleccionado de las SEQ ID NO: 4-24, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H3 es una CDR-H3 de un dominio VH seleccionado de las SEQ ID NO: 4-24, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L1 es una CDR-L1 de un dominio VL seleccionado de las SEQ ID NO: 25-28, con hasta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L2 es una CDR-L2 de un dominio VL seleccionado de las SEQ ID NO: 25-28, con hasta 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; y la CDR-L3 es una CDR-L3 de un dominio VL seleccionado de las SEQ ID NO: 25-28, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-H3 seleccionada de las SEQ ID NO: 29-35. En algunos ejemplos, la CDR-H3 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-H3 de las SEQ ID NO: 29-35. En algunos ejemplos, la CDR-H3 es una CDR-H3 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT. En algunos ejemplos, la CDR-H3 es una CDR-H3 seleccionada de las SEQ ID NO: 29-35, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-H2 seleccionada de las SEQ ID NO: 36-47. En algunos ejemplos, la CDR-H2 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-H2 de las SEQ ID NO: 36-47. En algunos ejemplos, la CDR-H2 es una CDR-H2 de acuerdo con el sistema de numeración de Kabat. En algunos ejemplos, la CDR-H2 es una CDR-H2 seleccionada de las SEQ ID NO: 36-47, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-H1 seleccionada de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62. En algunos ejemplos, la CDR-H1 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-H1 de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62. En algunos ejemplos, la CDR-H1 es una CDR-H1 que abarca la CDR-H1 de acuerdo con lo definido por los sistemas de numeración de Chothia y Kabat. En algunos ejemplos, la CDR-H1 es una CDR-H1 seleccionada de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-H3 seleccionada de las SEQ ID NO: 29-35 y una CDR-H2 seleccionada de las SEQ ID NO: 36-47. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-H3 seleccionada de las SEQ ID NO: 29-35, una CDR-H2 seleccionada de las SEQ ID NO: 36-47, y una CDR-H1 seleccionada de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62. En algunos ejemplos, la CDR-H3 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-H3 de las SEQ ID NO: 29-35, la CDR-H2 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-H2 de las SEQ ID NO: 36-47, y la CDR-H1 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-H1 de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62. En algunos ejemplos, la CDR-H3 es una CDR-H3 seleccionada de las SEQ ID NO: 29-35, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H2 es una CDR-H2 seleccionada de las SEQ ID NO: 36-47, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; y la CDR-H1 es una CDR-H1 seleccionada de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-L3 seleccionada de las SEQ ID NO: 63-66. En algunos ejemplos, la CDR-L3 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-L3 de las SEQ ID NO: 63-66. En algunos ejemplos, la CDR-L3 es una CDR-L3 de acuerdo con los sistemas de numeración Kabat, Chothia e IMGT. En algunos ejemplos, la CDR-L3 es una CDR-L3 seleccionada de las SEQ ID NO: 63-66, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69. En algunos ejemplos, la CDR-L2 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-L2 de las SEQ ID NO: 67-69. En algunos ejemplos, la CDR-L2 es una CDR-L2 de acuerdo con los sistemas de numeración de Kabat y Chothia. En algunos ejemplos, la CDR-L2 es una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69, con hasta 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-L1 seleccionada de las SEQ ID NO: 70-72. En algunos ejemplos, la CDR-L1 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-L1 de las SEQ ID NO: 70-72. En algunos ejemplos, la CDR-L1 es una CDR-L1 de acuerdo con los sistemas de numeración de Kabat y Chothia. En algunos ejemplos, la CDR-L1 es una CDR-L1 seleccionada de las SEQ ID NO: 70-72, con hasta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos

ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-L3 seleccionada de las SEQ ID NO: 63-66 y una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-L3 seleccionada de las SEQ ID NO: 63-66, una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69, y una CDR-L1 seleccionada de las SEQ ID NO: 70-72. En algunos ejemplos, la CDR-L3 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-L3 de las SEQ ID NO: 63-66, la CDR-L2 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-L2 de las SEQ ID NO: 67-69, y la CDR-L1 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-L1 de las SEQ ID NO: 70-72. En algunos ejemplos, la CDR-L3 es una CDR-L3 seleccionada de las SEQ ID NO: 63-66, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L2 es una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69, con hasta 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; y la CDR-L1 es una CDR-L1 seleccionada de las SEQ ID NO: 70-72, con hasta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-H3 seleccionada de las SEQ ID NO: 29-35, una CDR-H2 seleccionada de las SEQ ID NO: 36-47, una CDR-H1 seleccionada de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62, una CDR-L3 seleccionada de las SEQ ID NO: 63-66, una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69, y una CDR-L1 seleccionada de las SEQ ID NO: 70-72. En algunos ejemplos, la CDR-H3 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-H3 de las SEQ ID NO: 29-35, la CDR-H2 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-H2 de las SEQ ID NO: 36-47, la CDR-H1 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-H1 de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62, la CDR-L3 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-L3 de las SEQ ID NO: 63-66, la CDR-L2 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-L2 de las SEQ ID NO: 67-69, y la CDR-L1 tiene al menos aproximadamente un 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de identidad con una CDR-L1 de las SEQ ID NO: 70-72. En algunos ejemplos, la CDR-H3 es una CDR-H3 seleccionada de las SEQ ID NO: 29-35, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H2 es una CDR-H2 seleccionada de las SEQ ID NO: 36-47, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H1 es una CDR-H1 seleccionada de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L3 es una CDR-L3 seleccionada de las SEQ ID NO: 63-66, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L2 es una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69, con hasta 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; y la CDR-L1 es una CDR-L1 seleccionada de las SEQ ID NO: 70-72, con hasta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones de aminoácidos. En algunos ejemplos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadores. En algunos ejemplos, las ABP descritas en este párrafo se denominan en la presente descripción como "variantes". En algunos ejemplos, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción, por ejemplo, mediante maduración por afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos ejemplos, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en la presente descripción y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente descripción para la obtención de las ABP.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-H3 de SEQ ID NO:29, una CDR-H2 de SEQ ID NO:36, una CDR-H1 de SEQ ID NO:48, una CDR-L3 de SEQ ID NO:63, una CDR-L2 de SEQ ID NO:67 y una CDR-L1 de SEQ ID NO:70.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-H3 de SEQ ID NO:29, una CDR-H2 de SEQ ID NO:37, una CDR-H1 de SEQ ID NO:49, una CDR-L3 de SEQ ID NO:63, una CDR-L2 de SEQ ID NO:67 y una CDR-L1 de SEQ ID NO:70.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una CDR-H3 de SEQ ID NO:29, una CDR-H2 de SEQ ID NO:37, una CDR-H1 de SEQ ID NO:50, una CDR-L3 de SEQ ID NO:63, una CDR-L2 de SEQ ID NO:67 y una CDR-L1 de SEQ ID NO:70.

proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:115 y una cadena ligera de SEQ ID NO:107.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:116. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:117. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:116 y una cadena ligera de SEQ ID NO:107. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:117 y una cadena ligera de SEQ ID NO:107.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:118. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:119. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena ligera de SEQ ID NO:120. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:118 y una cadena ligera de SEQ ID NO:120. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:119 y una cadena ligera de SEQ ID NO:120.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:121. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:122. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:121 y una cadena ligera de SEQ ID NO:120. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:122 y una cadena ligera de SEQ ID NO:120.

En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:123. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:124. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:123 y una cadena ligera de SEQ ID NO:120. En algunos ejemplos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:124 y una cadena ligera de SEQ ID NO:120.

2.2.6. Secuencias consenso

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona una primera familia de ABP, en donde una ABP de tal familia comprende las siguientes seis secuencias de CDR: (a) una CDR-H3 que tiene la secuencia A-R-D-G-V-L-Xi-L-N-K-R-S-F-D-I, en donde Xi es A o T (SEQ ID NO: 128); (b) una CDR-H2 que tiene la secuencia S-I-Y-Y-S-G-X2-T-Y-Y-N-P-S-L-K-S, en donde X2 es S, Q o G (SEQ ID NO: 129); (c) una CDR-H1 que tiene la secuencia G-S-I-X3-S-G-X4-Y-Y-W-G, en donde X3 es E o A, y X4 es L, V o S (SEQ ID NO: 130); (d) una CDR-L3 que tiene la secuencia QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64); (e) una CDR-L2 que tiene la secuencia GASSRAT (SEQ ID NO: 68); y (f) una CDR-L1 que tiene la secuencia RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71). En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona una ABP dentro de tal primera familia.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona una segunda familia de ABP, en donde una ABP de tal familia comprende las siguientes seis secuencias de CDR: (a) una CDR-H3 que tiene la secuencia A-R-D-A-N-Y-Y-G-X1-A-W-A-F-D-P, en donde X1 es S o G (SEQ ID NO: 131); (b) una CDR-H2 que tiene la secuencia S-I-Y-Y-S-G-X2-T-F-Y-N-P-S-L-K-X3, en donde X2 es S o A, y X3 es S o G (SEQ ID NO: 132); (c) una CDR-H1 que tiene la secuencia G-S-I-X4-S-X5-X6-X7-Y-W-G, en donde X4 es S o T, X5 es S o T, X6 es S o K, y X7 es H o Y (SEQ ID NO: 133); (d) una CDR-L3 que tiene la secuencia QQHFNLP (SEQ ID NO: 63); (e) una CDR-L2 que tiene la secuencia DASNRAT (SEQ ID NO: 67); y (f) una CDR-L1 que tiene la secuencia RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 70). En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona una ABP dentro de tal segunda familia.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona una tercera familia de ABP, en donde una ABP de tal familia comprende las siguientes seis secuencias de CDR: (a) una CDR-H3 que tiene la secuencia A-R-G-G-R-T-T-W-I-G-A-X1-D-I, en donde X1 es F o L (SEQ ID NO:134); (b) una CDR-H2 que tiene la secuencia I-I-N-P-S-X2-G-L-T-S-Y-A-X3-K-F-Q-G, en donde X2 es L o I, y X3 es Q o R (SEQ ID NO: 135); (c) una CDR-H1 que tiene la secuencia Y-T-F-X4-X5-Y-Y-X6-H, en donde X4 es G, P o R, X5 es N, A o E, y X6 es M o I (SEQ ID NO: 136); (d) una CDR-L3 que tiene la secuencia QQYVWPPLT (SEQ ID NO:65); (e) una CDR-L2 que tiene la secuencia GASTRAT (SEQ ID NO:69); y (f) una CDR-L1 que tiene la secuencia RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:72). En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona una ABP dentro de tal tercera familia.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona una cuarta familia de ABP, en donde una ABP de tal familia comprende las siguientes seis secuencias de CDR: (a) una CDR-H3 que tiene la secuencia ARLHVGSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO:35); (b) una CDR-H2 que tiene la secuencia X1-I-N-P-S-M-G-A-T-S-Y-X2-QKFX3-G, en donde X1 es V o I, X2 es A o T, y X3 es Q o R (SEQ ID NO:137); (c) una CDR-H1 que tiene la secuencia YTFTSHYMG (SEQ ID NO:62); (d) una CDR-L3 que tiene la secuencia QQYIVFPWT (SEQ ID NO:66); (e)

una CDR-L2 que tiene la secuencia GASTRAT (SEQ ID NO:69); y (f) una CDR-L1 que tiene la secuencia RASQSVSSNLA, (SEQ ID NO:72). En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona una ABP dentro de tal cuarta familia.

5 2.2.7. Propiedades funcionales de las variantes de ABP

Como se describió anteriormente, y en otra parte de esta descripción, en la presente descripción se proporcionan variantes de ABP definidas en base al por ciento de identidad con una secuencia de ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción, o la sustitución de residuos de aminoácidos en comparación con una secuencia de ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción tiene especificidad para hTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción tiene especificidad para cTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción tiene especificidad para mTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción tiene especificidad para hTIGIT y cTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción tiene especificidad para hTIGIT y mTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción tiene especificidad para cTIGIT y mTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción tiene especificidad para hTIGIT, cTIGIT y mTIGIT.

En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia de ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción retiene la afinidad, medida por KD, para hTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal ABP ilustrativa. En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia de ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción retiene la afinidad, medida por KD, para cTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal ABP ilustrativa. En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia de ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción retiene la afinidad, medida por KD, para mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal ABP ilustrativa. En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia de ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción retiene la afinidad, medida por KD, tanto para hTIGIT como para cTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal ABP ilustrativa. En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia de ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción retiene la afinidad, medida por KD, tanto para hTIGIT como para mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal ABP ilustrativa. En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia de ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción retiene la afinidad, medida por KD, tanto para cTIGIT como para mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal ABP ilustrativa. En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia de ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción retiene la afinidad, medida por KD, para los tres hTIGIT, cTIGIT y mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal ABP ilustrativa.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción retiene la capacidad de antagonizar TIGIT, medida por uno o más ensayos o efectos biológicos descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción retiene la capacidad de evitar que TIGIT interactúe con uno o más de sus ligandos, como se describió en la presente descripción.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción compete por unirse a TIGIT con un anticuerpo seleccionado de MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 o MAB21, cada uno como se proporciona en la Tabla 5 de esta descripción.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de CD155 a TIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de CD112 a TIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la asociación de CD226 con TIGIT.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción activa una célula T efectora o una célula asesina natural (NK). En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción disminuye el número de células T reguladoras en un tejido o en circulación. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción no se une específicamente a ninguno de PVRL1, PVRL2, PVRL3 o PVRL4.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción se une a la TIGIT murina (SEQ ID NO:3) con una afinidad menor (como se indica por una mayor KD) que la afinidad del ABP por hTIGIT, o no se une a mTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción se une a la TIGIT murina (SEQ ID NO:138) con una afinidad menor (como se indica por una mayor KD) que la afinidad del ABP por hTIGIT, o no se une a mTIGIT.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción se une al mismo epítipo de TIGIT que tal ABP.

2.2.8. Otras propiedades funcionales de las ABP

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una o más de las características enumeradas en los siguientes (a)-(j): (a) compete por unirse a TIGIT con un anticuerpo seleccionado de MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 o MAB21, cada uno como se proporciona en la Tabla 5 de esta descripción; (b) inhibe la unión de CD155 a TIGIT; (c) inhibe la unión de CD112 a TIGIT; (d) inhibe la asociación de CD226 con TIGIT; (e) activa una célula T efectora o una célula asesina natural (NK); (f) disminuye el número de células T reguladoras en un tejido o en circulación; (g) inhibe la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora; (h) no se une específicamente a ninguno de PVRL1, PVRL2, PVRL3 o PVRL4; (i) se une específicamente a la TIGIT de mono cynomolgus (cTIGIT; SEQ ID NO:2); o (j) se une a la TIGIT murina (mTIGIT; SEQ ID NO:3) con una afinidad menor (como lo indica una mayor KD) que la afinidad del ABP por hTIGIT, o no se une a mTIGIT. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene dos o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene tres o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene cuatro o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene cinco o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene seis o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene siete o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene ocho o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene nueve o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene las diez características enumeradas en los anteriores (a)-(j).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción exhibe una combinación de las características enumeradas en los siguientes (a)-(j): (a) compete por unirse a TIGIT con un anticuerpo seleccionado de MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 o MAB21, cada uno como se proporciona en la Tabla 5 de esta descripción; (b) inhibe la unión de CD155 a TIGIT; (c) inhibe la unión de CD112 a TIGIT; (d) inhibe la asociación de CD226 con TIGIT; (e) activa una célula T efectora o una célula asesina natural (NK); (f) disminuye el número de células T reguladoras en un tejido o en circulación; (g) inhibe la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora; (h) no se une específicamente a ninguno de PVRL1, PVRL2, PVRL3 o PVRL4; (i) se une específicamente a la TIGIT de mono cynomolgus (cTIGIT; SEQ ID NO:2); o (j) se une a la TIGIT murina (mTIGIT; SEQ ID NO:3) con una afinidad menor (como lo indica una mayor KD) que la afinidad del ABP por hTIGIT, o no se une a mTIGIT. En algunas modalidades, tal ABP exhibe una combinación de las características seleccionadas de (a y b), (a y c), (a y d), (a y e), (a y f), (a y g), (a y h), (a e i), (a y j), (b y a), (b y c), (b y d), (b y e), (b y f), (b y g), (b y h), (b y i), (b y j), (c y a), (c y b), (c y d), (c y e), (c y f), (c y g), (c y h), (c e i), (c y j), (d y a), (d y b), (d y c), (d y e), (d y f), (d y g), (d y h), (d e i), (d y j), (e y a), (e y b), (e y c), (e y d), (e y f), (e y g), (e y h), (e e i), (e y j), (f y a), (f y b), (f y c), (f y d), (f y e), (f y g), (f y h), (f y i), (f y j), (g y a), (g y b), (g y c), (g y d), (g y e), (g y f), (g y h), (g e i), (g y j), (h y a), (h y b), (h y c), (h y d), (h y e), (h y f), (h y g), (h y i), (h y j), (i y a), (i y b), (i y c), (i y d), (i y e), (i y f), (i y g), (i y h), (i y j), (j y a), (j y b), (j y c), (j y d), (j y e), (j y f), (j y g), (j y h) y (j e i). En algunas modalidades, tal ABP exhibe una

combinación de las características seleccionadas de (a y b y c), (a y b y d), (a y b y e), (a y b y f), (a y b y g), (a y b y h), (a y b y i), (a y b y j), (a y c y b), (a y c y d), (a y c y e), (a y c y f), (a y c y g), (a y c y h), (a y c y i), (a y c y j), (a y d y b), (a y d y c), (a y d y e), (a y d y f), (a y d y g), (a y d y h), (a y d y i), (a y d y j), (a y e y b), (a y e y c), (a y e y d), (a y e y f), (a y e y g), (a y e y h), (a y e y i), (a y e y j), (a y f y b), (a y f y c), (a y f y d), (a y f y e), (a y f y g), (a y f y h), (a y f y i), (a y f y j), (a y g y b), (a y g y c), (a y g y d), (a y g y e), (a y g y f), (a y g y h), (a y g y i), (a y g y j), (a y h y b), (a y h y c), (a y h y d), (a y h y e), (a y h y f), (a y h y g), (a, h e i), (a, h y j), (a, i y b), (a, i y c), (a, i y d), (a, i y e), (a, i y f), (a, i y g), (a, i y h), (a, i y j), (a, j y b), (a, j y c), (a y j y d), (a y j y e), (a y j y f), (a y j y g), (a y j y h), (a y j y i), (a y j y j), (b y a y c), (b y a y d), (b y a y e), (b y a y f), (b y a y g), (b y a y h), (b y a y i), (b y c y j), (b y c y a), (b y c y d), (b y c y e), (b y c y f), (b y c y g), (b y c y h), (b y c y i), (b y d y j), (b y d y a), (b y d y c), (b y d y e), (b y d y f), (b y d y g), (b y d y h), (b y d y i), (b y e y j), (b y e y a), (b y e y c), (b y e y d), (b y e y f), (b y e y g), (b y e y h), (b y e y i), (b y f y j), (b y f y a), (b y f y c), (b y f y d), (b y f y e), (b y f y g), (b y f y h), (b y f e i), (b y g y j), (b y g y a), (b y g y c), (b y g y d), (b y g y e), (b y g y f), (b y g y h), (b y g e i), (b y h y j), (b y h y a), (b y h y c), (b y h y d), (b y h y e), (b y h y f), (b y h y g), (b y h e i), (b e i y j), (b e i y a), (b e i y c), (b e i y d), (b e i y e), (b e i y f), (b e i y g), (b e i y h), (b y j e i), (b y j y a), (b y j y c), (b y j y d), (b y j y e), (b y j y f), (b y j y g), (b y j y h), (c y a y i), (c y a y b), (c y a y c), (c y a y e), (c y a y f), (c y a y g), (c y a y h), (c y b y i), (c y b y j), (c y b y a), (c y b y d), (c y b y e), (c y b y f), (c y b y g), (c y b y h), (c y d e i), (c y d y j), (c y d y a), (c y d y b), (c y d y e), (c y d y f), (c y d y g), (c y d y h), (c y e y i), (c y e y j), (c y e y a), (c y e y b), (c y e y d), (c y e y f), (c y e y g), (c y e y h), (c y f e i), (c y f y j), (c y f y a), (c y f y b), (c y f y d), (c y f y e), (c y f y g), (c y f y h), (c y g y i), (c y g y j), (c y g y a), (c y g y b), (c y g y d), (c y g y e), (c y g y f), (c y g y h), (c y h e i), (c y h y j), (c y h y a), (c y h y b), (c y h y d), (c y h y e), (c y h y f), (c y h y g), (c e i y h), (c e i y j), (c e i y a), (c, i y b), (c, i y d), (c, i y e), (c, i y f), (c, i y g), (c, j y h), (c y j y i), (c y j y a), (c y j y b), (c y j y d), (c y j y e), (c y j y f), (c y j y g), (d y a y h), (d y a y i), (d y a y j), (d y a y b), (d y a y c), (d y a y e), (d y a y f), (d y a y g), (d y b y h), (d y b y i), (d y b y j), (d y b y a), (d y b y c), (d y b y e), (d y b y f), (d y b y g), (d y c y h), (d y c e i), (d y c y j), (d y c y a), (d y c y b), (d y c y e), (d y c y f), (d y c y g), (d y e y h), (d y e e i), (d y e y j), (d y e y a), (d y e y b), (d y e y c), (d y e y f), (d y e y g), (d y f y h), (d y f y i), (d y f y j), (d y f y a), (d y f y b), (d y f y c), (d y f y e), (d y f y g), (d y g y h), (d y g e i), (d y g y j), (d y g y a), (d y g y b), (d y g y c), (d y g y e), (d y g y f), (d y h y g), (d y h e i), (d y h y j), (d y h y a), (d y h y b), (d y h y c), (d y h y e), (d y h y f), (d y i y g), (d y i y h), (d e i y j), (d e i y a), (d e i y b), (d e i y c), (d e i y e), (d e i y f), (d y j y g), (d y j y h), (d y j y i), (d y j y a), (d y j y b), (d y j y c), (d y j y e), (d y j y f), (e y a y g), (e y a y h), (e y a y i), (e y a y j), (e y a y b), (e y a y c), (e y a y d), (e y a y f), (e y b y g), (e y b y h), (e y b y i), (e y b y j), (e y b y a), (e y b y c), (e y b y d), (e y b y f), (e y c y g), (e y c y h), (e y c e i), (e y c y j), (e y c y a), (e y c y b), (e y c y d), (e y c y f), (e y d y g), (e y d y h), (e y d y i), (e y d y j), (e y d y a), (e y d y b), (e y d y c), (e y d y f), (e y f y g), (e y f y h), (e y f y i), (e y f y j), (e y f y a), (e y f y b), (e y f y c), (e y f y d), (e y g y f), (e y g y h), (e y g e i), (e y g y j), (e y g y a), (e y g y b), (e y g y c), (e y g y d), (e y h y f), (e y h y g), (e y h y i), (e y h y j), (e y h y a), (e y h y b), (e y h y c), (e y h y d), (e y i y f), (e, i y g), (e, i y h), (e, i y j), (e e i y a), (e e i y b), (e e i y c), (e e i y d), (e y j y f), (e y j y g), (e y j y h), (e y j y i), (e y j y a), (e y j y b), (e y j y c), (e y j y d), (f y a y e), (f y a y g), (f y a y h), (f y a y i), (f y a y j), (f y a y b), (f y a y c), (f y a y d), (f y b y e), (f y b y g), (f y b y h), (f y b y i), (f y b y j), (f y b y a), (f y b y c), (f y b y d), (f y c y e), (f y c y h), (f y c y i), (f y c y j), (f y c y a), (f y c y b), (f y c y d), (f y d y e), (f y d y g), (f y d y h), (f y d y i), (f y d y j), (f y d y a), (f y d y b), (f y d y c), (f y e y d), (f y e y g), (f y e y h), (f y e y i), (f y e y j), (f y e y a), (f y e y b), (f y e y c), (f y g y d), (f y g y e), (f y g y h), (f y g e i), (f y g y j), (f y g y a), (f y g y b), (f y g y c), (f y h y d), (f y h y e), (f y h y g), (f y h e i), (f y h y j), (f y h y a), (f y h y b), (f y h y c), (f e i y d), (f e i y e), (f e i y g), (f e i y h), (f e i y j), (f e i y a), (f e i y b), (f e i y c), (f y j y d), (f y j y e), (f y j y g), (f y j y h), (f y j y i), (f y j y a), (f y j y b), (f y j y c), (g y a y d), (g y a y e), (g y a y f), (g y a y h), (g y a y i), (g y a y j), (g y a y b), (g y a y c), (g y b y d), (g y b y e), (g y b y f), (g y b y h), (g y b y i), (g y b y j), (g y b y a), (g y b y c), (g y c y d), (g y c y e), (g y c y f), (g y c y h), (g y c y i), (g y c y j), (g y c y a), (g y c y b), (g y d y c), (g y d y e), (g y d y f), (g y d y h), (g y d y i), (g y d y j), (g y d y a), (g y d y b), (g y e y c), (g y e y d), (g y e y f), (g y e y h), (g y e y i), (g y e y j), (g y e y a), (g y e y b), (g y f y c), (g y f y d), (g y f y e), (g y f y h), (g y f y i), (g y f y j), (g y f y a), (g y f y b), (g y h y c), (g y h y d), (g y h y e), (g y h y f), (g y h y g), (g y h y i), (g y h y j), (g e i y c), (g e i y d), (g y i y e), (g e i y f), (g e i y h), (g e i y j), (g e i y a), (g e i y b), (g y j y c), (g y j y d), (g y j y e), (g y j y f), (g y j y h), (g y j y i), (g y j y a), (g y j y b), (h y a y c), (h y a y d), (h y a y e), (h y a y f), (h y a y g), (h y a y i), (h y a y j), (h y a y b), (h y b y c), (h y b y d), (h y b y e), (h y b y f), (h y b y g), (h y b y i), (h y b y j), (h y b y a), (h y c y b), (h y c y d), (h y c y e), (h y c y f), (h y c y g), (h y c y i), (h y c y j), (h y c y a), (h y d y b), (h y d y c), (h y d y e), (h y d y f), (h y d y g), (h y d y i), (h y d y j), (h y d y a), (h y e y b), (h y e y c), (h y e y d), (h y e y f), (h y e y g), (h y e y i), (h y e y j), (h y e y a), (h y f y b), (h y f y c), (h y f y d), (h y f y e), (h y f y g), (h y f y i), (h y f y j), (h y f y a), (h y g y b), (h y g y c), (h y g y d), (h y g y e), (h, g y f), (h, g e i), (h, g y j), (h, g y a), (h, i y b), (h, i y c), (h e i y d), (h e i y e), (h e i y f), (h e i y g), (h e i y j), (h e i y a), (h y j y b), (h y j y c), (h y j y d), (h y j y e), (h y j y f), (h y j y g), (h y j y i), (h y j y a), (i y a y b), (i y a y c), (i y a y d), (i y a y e), (i y a y f), (i y a y g), (i y a y h

2.3. Líneas germinales

Las ABP proporcionadas en la presente descripción pueden comprender cualquier secuencia adecuada de la línea germinal de V H y VL.

En algunos ejemplos, la región VH de una ABP proporcionada en la presente descripción es de la línea germinal VH4. En algunos ejemplos, la región VH de una ABP proporcionada en la presente descripción es de la línea germinal VH1.

En algunas modalidades, la región VH de una ABP proporcionada en la presente descripción es de la línea germinal VH4-39. En algunas modalidades, la región VH de una ABP proporcionada en la presente descripción es de la línea germinal VH4-31. En algunos ejemplos, la región VH de una ABP proporcionada en la presente descripción es de la línea germinal VH1-46.

En algunos ejemplos, la región VL de una ABP proporcionada en la presente descripción es de la línea germinal VK3.

En algunos ejemplos, la región VL de una ABP proporcionada en la presente descripción es de la línea germinal VK3-11. En algunas modalidades, la región VL de una ABP proporcionada en la presente descripción es de la línea germinal VK3-20. En algunos ejemplos, la región VL de una ABP proporcionada en la presente descripción es de la línea germinal VK3-15.

2.4. Proteínas de unión al antígeno TIGIT mono-específicas y multiespecíficas

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción son ABP mono-específicas.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción son ABP multiespecíficas.

En algunas modalidades, una ABP multiespecífica proporcionada en la presente descripción se une a más de un antígeno. En algunas modalidades, un anticuerpo multiespecífico se une a 2 antígenos. En algunas modalidades, un anticuerpo multiespecífico se une a 3 antígenos. En algunas modalidades, un anticuerpo multiespecífico se une a 4 antígenos. En algunas modalidades, un anticuerpo multiespecífico se une a 5 antígenos.

En algunas modalidades, un anticuerpo multiespecífico proporcionado en la presente descripción se une a más de un epítipo en un antígeno TIGIT. En algunas modalidades, un anticuerpo multiespecífico se une a 2 epítopos en un antígeno TIGIT. En algunas modalidades, un anticuerpo multiespecífico se une a 3 epítopos en un antígeno TIGIT.

Se conocen en la técnica muchas construcciones de ABP multiespecíficas, y las ABP proporcionadas en la presente descripción pueden proporcionarse en forma de cualquier construcción adecuada multiespecífica adecuada.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende una inmunoglobulina que comprende al menos dos regiones variables de la cadena pesada diferentes, cada una emparejada con una región variable de la cadena ligera común (es decir, un "anticuerpo de la cadena ligera común"). La región variable de la cadena ligera común forma un dominio de unión a antígeno distinto con cada una de las dos regiones variables de la cadena pesada diferentes. Véase Merchant y otros, Nature Biotechnol., 1998, 16:677-681.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende una inmunoglobulina que comprende un anticuerpo o fragmento del mismo unido a uno o más de los extremos N o C de las cadenas pesada o ligera de tal inmunoglobulina. Véase Coloma y Morrison, Nature Biotechnol., 1997, 15:159-163. En algunos aspectos, tal ABP comprende un anticuerpo biespecífico tetravalente.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende una inmunoglobulina híbrida que comprende al menos dos regiones variables de cadena pesada diferentes y al menos dos regiones variables de cadena ligera diferentes. Véase Milstein y Cuello, Nature, 1983, 305:537-540; y Staerz y Bevan, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1986, 83:1453-1457.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende cadenas de inmunoglobulina con alteraciones para reducir la formación de productos secundarios que no tienen multiespecificidad. En algunos aspectos, las ABP comprenden una o más modificaciones de "botón en ojal" como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 5,731,168.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende cadenas de inmunoglobulina con una o más modificaciones electrostáticas para promover el ensamblaje de heteromultímeros de Fc. Véase el documento WO 2009/089004.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende una molécula monocatenaria biespecífica. Véase Traunecker y otros, EMBO J., 1991, 10:3655-3659; y Gruber y otros, J. Immunol., 1994, 152:5368-5374.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera conectados por un enlace polipeptídico, donde la longitud del enlace se selecciona para promover el ensamblaje de las ABP multiespecíficas con la multiespecificidad deseada. Por ejemplo, los scFv monoespecíficos generalmente se forman cuando un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera se conectan por un enlace polipeptídico de más de 12 residuos de aminoácidos. Véase la patente de Estados Unidos núms. 4,946,778 y 5,132,405. En algunas modalidades, la reducción de la longitud del enlace polipeptídico a menos de 12 residuos de aminoácidos evita el emparejamiento de dominios variables de la cadena pesada y ligera en la misma cadena polipeptídica, y de esta manera permite el emparejamiento de dominios variables de la cadena pesada y ligera de una cadena con los dominios complementarios en otra cadena. Por lo tanto, las ABP resultantes tienen multiespecificidad, con la especificidad de cada sitio de unión aportada por más de una cadena polipeptídica. Las cadenas polipeptídicas que comprenden dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras que se unen mediante enlaces entre 3 y 12 residuos de aminoácidos forman predominantemente dímeros (denominados diacuerpos). Con enlaces entre 0 y 2 residuos de aminoácidos, se favorecen los trímeros (denominados triacuerpos) y tetrámeros (denominados tetracuerpos). Sin embargo, el tipo exacto de oligomerización parece depender de la composición de residuos de aminoácidos y el orden del dominio variable en cada cadena polipeptídica (por ejemplo, VH-enlace-VL contra VL-enlace-VH), además de la longitud del enlace. Un experto en la técnica puede seleccionar la longitud apropiada del enlace en base a la multiespecificidad deseada.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un diacuerpo. Véase Hollinger y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1993, 90:6444-6448. En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un triacuerpo. Véase Todorovska y otros, J. Immunol. Methods, 2001, 248:47-66. En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un tetracuerpo. Véase id..

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un derivado de F(ab')₃ trispecífico. Véase Tut y otros J. Immunol., 1991, 147:60-69.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un anticuerpo entrecruzado. Véase la patente de Estados Unidos núm. 4,676,980; Brennan y otros, Science, 1985, 229:81-83; Staerz, y otros Nature, 1985, 314:628-631; y EP 0453082.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende dominios de unión a antígeno ensamblados por cremalleras de leucina. Véase Kostelny y otros, J. Immunol., 1992, 148:1547-1553.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende dominios de proteínas complementarias. En algunos aspectos, los dominios de proteínas complementarias comprenden un dominio de anclaje (AD) y un dominio de dimerización y acoplamiento (DDD). En algunas modalidades, el AD y el DDD se unen entre sí y, de esta manera, permiten el ensamblaje de estructuras de ABP multiespecíficas a través del enfoque de "acoplar y bloquear" (DNL). Pueden ensamblarse las ABP de muchas especificidades, incluidas las ABP biespecíficas, ABP trispecíficas, ABP tetraespecíficas, ABP quíntespecíficas y ABP hexaespecíficas. Las ABP multiespecíficas que comprenden dominios de proteínas complementarias se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos Núms. 7 521 056; 7 550 143; 7 534 866; y 7 527 787.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un anticuerpo Fab (DAF) de doble acción como se describió en la publicación de patente de Estados Unidos núm. 2008/0069820.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un anticuerpo formado por la reducción de dos moléculas parentales seguido de la mezcla de las dos moléculas parentales y la reoxidación para ensamblar una estructura híbrida. Véase Carling y otros, PLoS One, 2011, 6:e22533.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende una DVD-Ig™. Una DVD-Ig™ es una inmunoglobulina de dominio variable dual que puede unirse a dos o más antígenos. Las DVD-Ig™ se describen en la patente de Estados Unidos núm. 7 612 181.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un DART™. Los DARTs™ se describen en Moore y otros, Blood, 2011, 117:454-451.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un DuoBody®. Los DuoBodies® se describen en Labrijn y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 2013, 110:5145-5150; Gramer y otros, mAbs, 2013, 5:962-972; y Labrijn y otros, Nature Protocols, 2014, 9:2450-2463.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un fragmento de anticuerpo unido a otro anticuerpo o fragmento. La unión puede ser covalente o no covalente. Cuando la unión es covalente, puede ser en forma de proteína de fusión o a través de un enlace químico. Los ejemplos ilustrativos de ABP multiespecíficas que

comprenden fragmentos de anticuerpos unidos a otros anticuerpos incluyen anticuerpos biespecíficos tetravalentes, donde un scFv se fusiona con el extremo C terminal del CH3 de una IgG. Véase Coloma y Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163. Otros ejemplos incluyen anticuerpos en los que una molécula Fab se une a la región constante de una inmunoglobulina. Véase Miler y otros, *J. Immunol.*, 2003, 170:4854-4861. Puede usarse cualquier fragmento adecuado, que incluye cualquiera de los fragmentos descritos en la presente descripción o conocidos en la técnica.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un CovX-Body. Los CovX-Bodies se describen, por ejemplo, en Doppalapudi y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos*, 2010, 107:22611-22616.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un anticuerpo Fcab, donde uno o más dominios de unión a antígeno se introducen en una región Fc. Los anticuerpos Fcab se describen en Wozniak-Knopp y otros, *Protein Eng. Des. Sel.*, 2010, 23:289-297.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un anticuerpo TandAb®. Los anticuerpos TandAb® se describen en Kipriyanov y otros, *J. Mol. Biol.*, 1999, 293:41-56 y Zhukovsky y otros, *Blood*, 2013, 122:5116.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un Fab en tándem. Los Fab en tándem se describen en el documento WO 2015/103072.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un Zybody™. Los Zybodies™ se describen en LaFleur y otros, *mAbs*, 2013, 5:208-218.

2.5. Antagonismo de TIGIT

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción antagonizan a TIGIT al unirse.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado la dimerización y/o activación de CD226 (también conocido como DNAM-1), un receptor coestimulador cuya dimerización y función se afecta por la interacción directa con TIGIT. Véase Grogan y otros, *J. Immunol.*, 2014, 192 (Suplemento 1) 2013.15. La Figura 2 proporciona una ilustración de la vía CD226-TIGIT en comparación con la vía CD28/CTLA4, que tiene una biología de coestimulación/coinhibición similar.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción aumenta la cantidad de CD226 y CD155 que interactúan en comparación con la cantidad que interactúa en ausencia de la ABP.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado la activación de una célula T efectora. En algunos aspectos, la célula T efectora es una célula T CD8+. En algunos aspectos, la célula T efectora es una célula T CD4+.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado la activación de una célula NK. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado la activación de una célula NKT.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado una reducción de la actividad inhibidora de una célula T reguladora hacia una célula T efectora.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado una mayor secreción de IL-2, IL-6, GM-CSF, TNF, LT- α y/o IFN- γ por una célula diana.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción aumenta la proliferación, supervivencia y/o función de una célula T efectora. En algunos aspectos, la célula T efectora es una célula T efectora CD4+. En algunos aspectos, la célula T efectora es una célula T efectora CD8+.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción anula la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora. En algunos aspectos, la célula T reguladora es una célula T reguladora CD4+CD25+Foxp3+. En algunos aspectos, la célula T reguladora es una célula T reguladora CD8+CD25+.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado una mejora de una respuesta inmunitaria.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado la prevención de un tumor. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado el retraso de la aparición de un tumor. En algunas modalidades, el

antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado una reducción del tamaño de un tumor. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado la eliminación de un tumor. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado una reducción en el número de metástasis.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado la prevención de una enfermedad viral. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado el retraso del inicio de una enfermedad viral. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado una reducción de la carga viral en un sujeto. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado la eliminación de una infección viral.

2.6. Afinidad y cinética de proteínas de unión a antígeno para TIGIT; Potencia

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por TIGIT como se indica por KD, es menor que aproximadamente 10^{-5} M, menos de unos 10^{-6} M, menos de unos 10^{-7} M, menos de unos 10^{-8} M, menos de unos 10^{-9} M, menos de unos 10^{-10} M, menos de unos 10^{-11} M, o menos de aproximadamente 10^{-12} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-7} M y 10^{-12} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-7} M y 10^{-11} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-7} M y 10^{-10} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-7} M y 10^{-9} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-7} M y 10^{-8} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-8} M y 10^{-12} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-8} M y 10^{-11} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-9} M y 10^{-11} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-10} M y 10^{-11} METRO.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por hTIGIT como se indica por la medición de KD mediante ForteBio, como se establece en el Ejemplo 4, se selecciona de aproximadamente $5,24 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $4,57 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $3,32 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $2,46 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $1,96 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $3,11 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $2,54 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $3,13 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $2,83 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $1,71 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $2,47 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $2,35 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $1,44 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $1,23 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $5,26 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $3,78 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $4,29 \times 10^{-10}$ M, o aproximadamente $4,48 \times 10^{-10}$ M. En algunas modalidades, tal afinidad oscila entre aproximadamente $3,13 \times 10^{-9}$ M a aproximadamente $1,96 \times 10^{-10}$ M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente $3,13 \times 10^{-9}$ M o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por cTIGIT como se indica por la medición de KD mediante ForteBio, como se establece en el Ejemplo 4, se selecciona de aproximadamente $2,64 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $6,55 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $8,14 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $6,57 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $7,94 \times 10^{-8}$ M, aproximadamente $7,04 \times 10^{-8}$ M, aproximadamente $1,10 \times 10^{-7}$ M, aproximadamente $7,20 \times 10^{-8}$ M, aproximadamente $1,57 \times 10^{-9}$ M, aproximadamente $8,02 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $3,67 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $8,98 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $1,75 \times 10^{-8}$ M, o aproximadamente $2,58 \times 10^{-8}$ M, aproximadamente $9,35 \times 10^{-9}$ M. En algunas modalidades, tal afinidad oscila entre aproximadamente $1,10 \times 10^{-7}$ M a aproximadamente $3,69 \times 10^{-10}$ M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente $1,10 \times 10^{-7}$ M o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por hTIGIT como se indica por la medición de KD mediante métodos de equilibrio de solución (MSD-SET), como se establece en el Ejemplo 4, se selecciona de aproximadamente $5,40 \times 10^{-11}$ M, aproximadamente $1,10 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $1,50 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $5,60 \times 10^{-11}$ M, aproximadamente $4,00 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $3,80 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $2,10 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $7,00 \times 10^{-11}$ M, aproximadamente $4,10 \times 10^{-11}$ M, aproximadamente $2,50 \times 10^{-11}$ M, aproximadamente $3,00 \times 10^{-11}$ M, aproximadamente $8,00 \times 10^{-11}$ M, aproximadamente $8,10 \times 10^{-12}$ M, aproximadamente $5,00 \times 10^{-12}$ M, o aproximadamente $4,90 \times 10^{-12}$ M. En algunas modalidades, tal afinidad oscila de aproximadamente $4,00 \times 10^{-10}$ M a aproximadamente $4,90 \times 10^{-12}$ M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente $4,00 \times 10^{-10}$ M o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por cTIGIT como se indica por la medición de KD mediante MSD-SET, como se establece en el Ejemplo 4, se selecciona de aproximadamente $3,20 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $2,30 \times 10^{-10}$ M, aproximadamente $3,50 \times 10^{-11}$ M, aproximadamente $1,50 \times 10^{-11}$ M, o aproximadamente $4,60 \times 10^{-11}$ M. En algunas modalidades, tal afinidad oscila entre aproximadamente $3,20 \times 10^{-10}$ M a aproximadamente $1,50 \times 10^{-11}$ M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente $3,20 \times 10^{-10}$ M o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por hTIGIT como se indica por la medición de KD mediante ForteBio, como se establece en el Ejemplo 6, se selecciona de

- aproximadamente 7.1×10^{-10} M, aproximadamente 8.1×10^{-11} M, aproximadamente 1.9×10^{-10} M, aproximadamente 5.6×10^{-10} M, aproximadamente 2.4×10^{-10} M, aproximadamente 2.8×10^{-10} M, aproximadamente 1.6×10^{-10} M, aproximadamente 5.8×10^{-10} M, aproximadamente 1.1×10^{-9} M, aproximadamente 8.1×10^{-10} M, aproximadamente 4.6×10^{-10} M, o aproximadamente 3.6×10^{-10} M. En algunas modalidades, tal afinidad oscila entre aproximadamente 1.1×10^{-9} M a aproximadamente 8.1×10^{-11} M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 1.1×10^{-9} M o menos.
- En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por hTIGIT como se indica por la medición de KD mediante ForteBio, como se establece en el Ejemplo 6, es de aproximadamente 2.4×10^{-10} M. En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por cTIGIT como se indica por KD medido por ForteBio, como se establece en el Ejemplo 6, es de aproximadamente 6.2×10^{-9} M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 6.2×10^{-9} M o menos.
- En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por hTIGIT expresada en la superficie de una célula Jurkat, como se indica por KD, descrito en el Ejemplo 6 es aproximadamente 5.1×10^{-10} M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 5.1×10^{-10} M o menos.
- En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por cTIGIT expresada en la superficie de una célula Jurkat, como se indica por KD, descrito en el Ejemplo 6 es aproximadamente 4.0×10^{-10} M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 4.0×10^{-10} M o menos.
- En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por mTIGIT (SEQ ID NO:3) expresada en la superficie de una célula Jurkat, como se indica por KD, descrito en el Ejemplo 6 es aproximadamente 9.8×10^{-9} M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 9.8×10^{-9} M o menos. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 9.8×10^{-9} M o mayor.
- En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por hTIGIT expresada en la superficie de una célula T CD8+ humana, como se indica por KD, descrito en el Ejemplo 6 es aproximadamente 1.3×10^{-9} M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 1.3×10^{-9} M o menos.
- En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por cTIGIT expresada en la superficie de una célula T CD8+ de mono cynomolgus, como se indica por KD, descrito en el Ejemplo 6 es aproximadamente 2.8×10^{-9} M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 2.8×10^{-9} M o menos.
- En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente descripción por mTIGIT expresada en la superficie de una célula reguladora T murina (es decir, mTIGIT como ocurre naturalmente en tales células, sea o no tal mTIGIT de SEQ ID NO:3 o 138, pero incluidos tales SEQ ID NO), como se indica mediante KD, descrito en el Ejemplo 6 es aproximadamente 2.5×10^{-8} M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 2.5×10^{-8} M o menos.
- En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO:1) con una KD de X y a cTIGIT (SEQ ID NO:2) o mTIGIT (SEQ ID NO:3 o 138) con una KD de $\leq 10X$. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO:1) con una KD de X y a cTIGIT (SEQ ID NO:2) o mTIGIT (SEQ ID NO:3 o 138) con una KD de $\leq 5X$. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO:1) con una KD de X y a cTIGIT (SEQ ID NO:2) o mTIGIT (SEQ ID NO:3 o 138) con una KD de $\leq 2X$. En algunos aspectos, X es cualquier KD descrita en esta descripción. En algunos aspectos, X es 0,01 nM, 0,1 nM, 1 nM, 10 nM, 20 nM, 50 nM o 100 nM.
- En algunas modalidades, la relación de KD(hTIGIT) : KD(cTIGIT) para una ABP proporcionada en la presente descripción, medido por ForteBio como se establece en el Ejemplo 4, se selecciona de aproximadamente 1.98×10^{-1} , aproximadamente 2.61×10^{-1} , aproximadamente 3.03×10^{-1} , aproximadamente 3.58×10^{-1} , aproximadamente 6.62×10^{-3} , aproximadamente 1.98×10^{-1} , aproximadamente 5.37×10^{-3} , aproximadamente 3.90×10^{-3} , aproximadamente 6.22×10^{-3} , aproximadamente 2.91×10^{-1} , aproximadamente 4.14×10^{-1} , aproximadamente 6.67×10^{-1} , aproximadamente 2.18×10^{-1} , aproximadamente 1.78×10^{-1} , aproximadamente 1.21×10^{-1} , o aproximadamente 3.03×10^{-1} . En algunas modalidades, tal relación oscila de aproximadamente 3.90×10^{-3} a aproximadamente 6.67×10^{-1} .
- En algunas modalidades, la relación de KD(hTIGIT) : KD(cTIGIT) para una ABP proporcionada en la presente descripción, medido por ForteBio como se establece en el Ejemplo, es de aproximadamente 3.87×10^{-2} .
- En algunas modalidades, la relación de KD(hTIGIT) : KD(cTIGIT) para una ABP proporcionada en la presente descripción, medido por MSD-SET como se establece en el Ejemplo 4, se selecciona de aproximadamente 3.33×10^{-1} , aproximadamente 2.31×10^{-1} , aproximadamente 1.09×10^{-1} , aproximadamente 1.07×10^{-1} , o aproximadamente 1.69×10^{-1} . En algunas modalidades, tal relación oscila de aproximadamente 1.07×10^{-1} M a aproximadamente 3.33×10^{-1} M.

5 104 M-1×seg-1 y unos 105 M-1×seg-1. En algunas modalidades, la ABP tiene una ka de entre unos 105 M-1×seg-1 y unos 106 M-1×seg-1. En algunas modalidades, tal ka es al menos unos 105 M-1×seg-1.

10 aproximadamente $7,0 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$, aproximadamente $7,7 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$, aproximadamente $1,6 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$, aproximadamente $2,0 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$, aproximadamente $1,3 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$, aproximadamente $1,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$, aproximadamente $1,1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$, aproximadamente $4,5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$, aproximadamente $7,5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$, aproximadamente $8,9 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$, o aproximadamente $1,4 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$. En algunas modalidades, tal ka oscila de aproximadamente $3,2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$ a aproximadamente $2,0 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$. En algunas modalidades, tal kD es aproximadamente $2,0 \times 10^6 \text{ M}$ o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un k_a para cTIGIT, medido por ForteBio como se establece en el Ejemplo 6, de aproximadamente $7,9 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$. En algunas modalidades, tal k_a es al menos aproximadamente $7,9 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{seg}^{-1}$.

25 En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una kd de aproximadamente 10-5
seg-1 o menos. En algunas modalidades, la ABP tiene una kd de aproximadamente 10-4 seg-1 o menos. En algunas
modalidades, la ABP tiene una kd de aproximadamente 10-3 seg-1 o menos. En algunas modalidades, la ABP tiene
una kd de aproximadamente 10-2 seg-1 y aproximadamente 10-5 seg-1. En algunas modalidades, la ABP tiene una
kd de aproximadamente 10-2 seg-1 y aproximadamente 10-4 seg-1. En algunas modalidades, la ABP tiene una kd
30 de aproximadamente 10-3 seg-1 y aproximadamente 10-5 seg-1.

35 10-4 seg-1, aproximadamente $3,5 \times 10^{-4}$ seg-1, aproximadamente $2,4 \times 10^{-4}$ seg-1, aproximadamente $6,6 \times 10^{-4}$ seg-1, aproximadamente $5,9 \times 10^{-4}$ seg-1, o aproximadamente $5,0 \times 10^{-4}$ seg-1. En algunas modalidades, tal kd oscila de aproximadamente $6,3 \times 10^{-5}$ seg-1 a aproximadamente $8,5 \times 10^{-4}$ seg-1. En algunas modalidades, tal kd es menor que aproximadamente $8,5 \times 10^{-4}$ seg-1.

40 En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una kd para hTIGIT, medido por ForteBio como se establece en el Ejemplo 6, de aproximadamente $3,8 \times 10^{-4}$ seg⁻¹. En algunas modalidades, tal kd es menor que aproximadamente $3,8 \times 10^{-4}$ seg⁻¹.

45 ForteBio como se establece en el Ejemplo 6, de aproximadamente $4,6 \times 10^{-3}$ seg⁻¹. En algunas modalidades, tal kD es menor que aproximadamente $4,6 \times 10^{-3}$ seg⁻¹.

50 hTIGIT de aproximadamente $7,1 \times 10^{-10}$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un k_a para hTIGIT de aproximadamente $7,0 \times 10^5$ M $^{-1}$ seg $^{-1}$, un k_d para hTIGIT de aproximadamente $6,3 \times 10^5$ seg $^{-1}$, y una K_D para hTIGIT de aproximadamente $8,1 \times 10^{-11}$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un k_a para hTIGIT de aproximadamente $7,7 \times 10^5$ M $^{-1}$ seg $^{-1}$, un k_d para hTIGIT de aproximadamente $1,4 \times 10^{-4}$ seg $^{-1}$, y una K_D para hTIGIT de aproximadamente $1,9 \times 10^{-10}$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un k_a para hTIGIT de aproximadamente $1,6 \times 10^6$ M $^{-1}$ seg $^{-1}$, un k_d para hTIGIT de aproximadamente $8,5 \times 10^{-4}$ seg $^{-1}$, y una K_D para hTIGIT de aproximadamente $5,6 \times 10^{-10}$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un k_a para hTIGIT de aproximadamente $2,0 \times 10^6$ M $^{-1}$ seg $^{-1}$, un k_d para hTIGIT de aproximadamente $3,8 \times 10^{-4}$ seg $^{-1}$, y una K_D para hTIGIT de aproximadamente $2,4 \times 10^{-10}$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente $1,3 \times 10^6$ M $^{-1}$ seg $^{-1}$, un k_d para hTIGIT de aproximadamente $3,5 \times 10^{-4}$ seg $^{-1}$, y una K_D para hTIGIT de aproximadamente $2,8 \times 10^{-10}$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente $1,5 \times 10^6$ M $^{-1}$ seg $^{-1}$, un k_d para hTIGIT de aproximadamente $2,4 \times 10^{-4}$ seg $^{-1}$, y una K_D para hTIGIT de aproximadamente $1,6 \times 10^{-10}$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un k_a para hTIGIT de aproximadamente $1,1 \times 10^6$ M $^{-1}$ seg $^{-1}$, un k_d para hTIGIT de aproximadamente $6,6 \times 10^{-4}$ seg $^{-1}$, y una K_D para hTIGIT de aproximadamente $5,8 \times 10^{-10}$ M. En algunas

modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un k_a para hTIGIT de aproximadamente $4,5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, un k_d para hTIGIT de aproximadamente $3,5 \times 10^{-4} \text{ seg}^{-1}$, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $1,1 \times 10^{-9} \text{ M}$. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente $7,5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, un k_d para hTIGIT de aproximadamente $5,9 \times 10^{-4} \text{ seg}^{-1}$, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $8,1 \times 10^{-10} \text{ M}$. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un k_a para hTIGIT de aproximadamente $8,9 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, un k_d para hTIGIT de aproximadamente $3,8 \times 10^{-4} \text{ seg}^{-1}$, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $4,6 \times 10^{-10} \text{ M}$. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente $1,4 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, un k_d para hTIGIT de aproximadamente $5,0 \times 10^{-4} \text{ seg}^{-1}$, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $3,6 \times 10^{-10} \text{ M}$. En algunas modalidades, tales k_a , k_d y KD se determinan de acuerdo a los métodos proporcionados en el Ejemplo 6.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un k_a para hTIGIT de aproximadamente $2,0 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, un k_d para hTIGIT de aproximadamente $3,8 \times 10^{-4} \text{ seg}^{-1}$, una KD para hTIGIT de aproximadamente $2,4 \times 10^{-10} \text{ M}$ para cTIGIT de aproximadamente $7,9 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, una k_d para cTIGIT de aproximadamente $4,6 \times 10^{-3} \text{ seg}^{-1}$, una k_d para cTIGIT de aproximadamente $6,2 \times 10^{-9} \text{ M}$ y una KD para mTIGIT (SEQ ID NO:3) de más de aproximadamente $7,0 \times 10^{-7} \text{ M}$. En algunas modalidades, tales k_a , k_d y KD se determinan de acuerdo con los métodos proporcionados en el Ejemplo 6.

En algunas modalidades, KD, k_a , y k_d se determinan mediante el uso de resonancia de plasmones superficiales (SPR). En algunos aspectos, el análisis SPR utiliza un instrumento BIACORE®. En algunos aspectos, el antígeno se inmoviliza en un chip biosensor de dextrano carboximetilado (CM4 o CM5) y se pone en contacto con una ABP proporcionada en la presente descripción. Las constantes de velocidad de asociación y disociación pueden calcularse mediante el uso del software BIAevaluation® y un modelo de enlace de Langmuir uno a uno. En algunos aspectos, el ensayo se realiza a 25°C . En algunos aspectos, el ensayo se realiza a 37°C .

En algunas modalidades, KD, k_a , y k_d se determinan mediante el uso de interferometría de biocapa (BLI). Puede usarse cualquier método BLI adecuado. En algunos aspectos, el análisis BLI utiliza un instrumento FORTEBIO®. En algunos aspectos, se usa un biosensor de captura de Fc de IgG antihumana (AHC) para capturar ABP en la superficie de un sensor. Subsecuentemente, la asociación de la ABP y el antígeno se controla al poner en contacto la ABP inmovilizada con diferentes concentraciones de TIGIT. A continuación, se mide la disociación del antígeno y ABP en un tampón sin TIGIT. Las constantes de velocidad de asociación y disociación se calculan mediante el uso de los módulos cinéticos del software de análisis FORTEBIO®. En algunos aspectos, el ensayo se realiza a 30°C .

En otras modalidades, la KD puede determinarse mediante un ensayo de unión a antígeno radiomarcado, como se describió en Chen y otros J. Mol. Biol., 1999, 293:865-881.

En otras modalidades, la KD puede determinarse mediante el uso de MSD-SET, como se describió en el Ejemplo 4.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una EC50, medida por la producción de IL-2 en un ensayo de cocultivo Jurkat con TIGIT humana como se describió en el Ejemplo 7, de aproximadamente 0,22 nM, aproximadamente 0,31 nM, aproximadamente 0,33 nM, aproximadamente 0,34 nM, aproximadamente 0,25 nM, aproximadamente 0,24 nM, aproximadamente 0,11 nM, aproximadamente 0,06 nM, aproximadamente 0,14 nM, aproximadamente 0,16 nM, aproximadamente 1,40 nM, aproximadamente 0,71 nM, aproximadamente 0,21 nM, aproximadamente 1,11 nM, aproximadamente 0,13 nM, aproximadamente 0,20 nM, aproximadamente 0,68 nM o aproximadamente 0,61 nM. En algunas modalidades, tales EC50 oscila de aproximadamente 0,06 nM a aproximadamente 1,40 nM. En algunas modalidades, tal EC50 es de aproximadamente 1,40 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un EC50, medida por la producción de IL-2 en un ensayo de cocultivo Jurkat con TIGIT de mono cynomolgus como se describió en el Ejemplo 7, de aproximadamente 2,87 nM. En algunas modalidades, tal EC50 es de aproximadamente 2,87 nM o menos. En algunas modalidades, la relación de EC50(cTIGIT): EC50(hTIGIT) en tal ensayo oscila de aproximadamente 2,05 a aproximadamente 47,8.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un EC10, medida por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9, en un intervalo de aproximadamente 5,02 nM a aproximadamente 18,86 nM. En algunas modalidades, tal EC10 es de aproximadamente 18,86 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una EC50, medida por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9, en un intervalo de aproximadamente 12,60 nM a aproximadamente 20,60 nM. En algunas modalidades, tal EC50 es de aproximadamente 20,60 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una EC90, medida por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9, en un intervalo de aproximadamente 22,49 nM a aproximadamente 31,59 nM. En algunas modalidades, tal EC90 es de aproximadamente 31,59 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un EC10 en un intervalo de aproximadamente 5,02 nM a aproximadamente 18,86 nM, un EC50 en un intervalo de aproximadamente 12,60 nM a aproximadamente 20,60 nM, y EC90 en un intervalo de aproximadamente 22,49 nM a aproximadamente 31,59 nM, en cada caso medido por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un EC10 de aproximadamente 11,94 nM o menos, una EC50 de aproximadamente 16,60 nM o menos, y EC90 de aproximadamente 27,04 nM o menos, en cada caso medido por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un EC10 de aproximadamente 18,86 nM o menos, una EC50 de aproximadamente 20,06 nM o menos, y EC90 de aproximadamente 31,59 nM o menos, en cada caso medido por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un EC10 de aproximadamente 5,02 nM o menos, una EC50 de aproximadamente 12,60 nM o menos, y EC90 de aproximadamente 22,49 nM o menos, en cada caso medido por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano y tratadas como se describe en el Ejemplo 9.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un EC10, medida por la producción de IFN- γ en células T CD4+ aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9, en un intervalo de aproximadamente 0,37 nM a aproximadamente 1,05 nM. En algunas modalidades, tal EC10 es de aproximadamente 1,05 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un EC50, medido por la producción de IFN- γ en células T CD4+ aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9, en un intervalo de aproximadamente 0,94 nM a aproximadamente 1,12 nM. En algunas modalidades, tal EC50 es de aproximadamente 1,12 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una EC90, medido por la producción de IFN- γ en células T CD4+ aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9, en un intervalo de aproximadamente 1,04 nM a aproximadamente 2,72 nM. En algunas modalidades, tal EC90 es de aproximadamente 2,72 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una EC10 en un intervalo de aproximadamente 0,37 nM a aproximadamente 1,05 nM, una EC50 en un intervalo de aproximadamente 0,94 nM a aproximadamente 1,12 nM, y EC90 en un intervalo de aproximadamente 1,04 nM a aproximadamente 2,72 nM, en cada caso medido por la producción de IFN- γ en PBMC aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una EC10 de aproximadamente 0,37 nM o menos, una EC50 de aproximadamente 1,00 nM o menos, y EC90 de aproximadamente 2,72 nM o menos, en cada caso medido por la producción de IFN- γ en PBMC aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un EC10 de aproximadamente 0,85 nM o menos, una EC50 de aproximadamente 0,94 nM o menos, y EC90 de aproximadamente 1,04 nM o menos, en cada caso medido por la producción de IFN- γ en PBMC aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un EC10 de aproximadamente 1,05 nM o menos, una EC50 de aproximadamente 1,12 nM o menos, y EC90 de aproximadamente 1,19 nM o menos, en cada caso medido por la producción de IFN- γ en PBMC aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un EC10 de aproximadamente 0,75 nM o menos, una EC50 de aproximadamente 1,02 nM o menos, y EC90 de aproximadamente 1,65 nM o menos, en cada caso medido por la producción de IFN- γ en PBMC aisladas de un donante humano y tratadas como se describió en el Ejemplo 9.

5

10

15

20

25

35

40

45

50

55

60

65

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción se une a hTIGIT con una KD de aproximadamente $1,44 \times 10^{-9}$ M (de acuerdo con lo determinado por ForteBio) y hTIGIT con una KD de unos $4,00 \times 10^{-10}$ M (de acuerdo con lo determinado por MSD-SET), en cada caso determinado de acuerdo con los métodos proporcionados en el Ejemplo 4.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción se une a hTIGIT con una KD de aproximadamente $1,23 \times 10^{-9}$ M (de acuerdo con lo determinado por ForteBio) y hTIGIT con una KD de unos $3,80 \times 10^{-10}$ M (de acuerdo con lo determinado por MSD-SET), en cada caso determinado de acuerdo con los métodos proporcionados en el Ejemplo 4.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción se une a hTIGIT con una KD de unos $5,26 \times 10^{-10}$ M (de acuerdo con lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una KD de aproximadamente $7,94 \times 10^{-8}$ M (de acuerdo con lo determinado por ForteBio), y hTIGIT con una KD de aproximadamente $2,10 \times 10^{-10}$ M (de acuerdo con lo determinado por MSD-SET), en cada caso determinado de acuerdo con los métodos proporcionados en el Ejemplo 4.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción se une a hTIGIT con una KD de aproximadamente $3,78 \times 10^{-10}$ M (de acuerdo con lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una KD de aproximadamente $7,04 \times 10^{-8}$ M (de acuerdo con lo determinado por ForteBio), y hTIGIT con una KD de unos $7,00 \times 10^{-11}$ M (de acuerdo con lo determinado por MSD-SET), en cada caso determinado de acuerdo con los métodos proporcionados en el Ejemplo 4.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción se une a hTIGIT con una KD de unos $4,29 \times 10^{-10}$ M (de acuerdo con lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una KD de aproximadamente $1,10 \times 10^{-7}$ M (de acuerdo con lo determinado por ForteBio), y hTIGIT con una KD de unos $4,10 \times 10^{-11}$ M (de acuerdo con lo determinado por MSD-SET), en cada caso determinado de acuerdo con los métodos proporcionados en el Ejemplo 4.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción se une a hTIGIT con una KD de unos $4,48 \times 10^{-10}$ M (de acuerdo con lo determinado por ForteBio) y cTIGIT con una KD de unos $7,20 \times 10^{-8}$ M (determinado por ForteBio), determinado en cada caso de acuerdo con los métodos proporcionados en el Ejemplo 4.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción se une a hTIGIT con una KD de aproximadamente $3,00 \times 10^{-11}$ M, de acuerdo con lo determinado por MSD-SET de acuerdo con los métodos proporcionados en el Ejemplo 4.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción se une a hTIGIT con una KD de unos $8,00 \times 10^{-11}$ M, de acuerdo con lo determinado por MSD-SET de acuerdo con los métodos proporcionados en el Ejemplo 4.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2,2 nM, aproximadamente 2,3 nM, aproximadamente 1,6 nM, aproximadamente 1,9 nM, aproximadamente 1,7 nM, aproximadamente 3,2 nM, aproximadamente 2,6 nM, aproximadamente 2,9 nM, aproximadamente 3,3 nM, aproximadamente 2 nM, aproximadamente 2,2 nM, aproximadamente 2,1 nM, aproximadamente 1,8 nM, aproximadamente 6,4 nM o aproximadamente 1 nM. En algunas modalidades, tal IC50 oscila de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 6,4 nM. En algunas modalidades, tal IC50 es de aproximadamente 6,4 nM o menos. En algunas modalidades, tal IC50 se determina como se describió en el Ejemplo 5.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,4 nM, aproximadamente 1,3 nM, aproximadamente 1,2 nM, aproximadamente 1,6 nM, aproximadamente 2 nM, aproximadamente 1,2 nM, aproximadamente 1,1 nM, aproximadamente 1 nM, aproximadamente 1,8 nM, aproximadamente 1,9 nM, aproximadamente 2 nM o aproximadamente 0,8 nM. En algunas modalidades, tal IC50 oscila de aproximadamente 0,8 nM a aproximadamente 2 nM. En algunas modalidades, tal IC50 es de aproximadamente 2 nM o menos. En algunas modalidades, tal IC50 se determina como se describió en el Ejemplo 5.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2,2 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,4 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2,3 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,3 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,6 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,2 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,9 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,6 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un

IC50 de aproximadamente 1,7 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,4 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 3,2 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,4 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2,6 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2,9 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,2 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,9 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,1 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 3,3 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,2 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,7 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,2 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2,1 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,8 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2,6 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,6 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2,2 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,1 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2,1 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,3 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2,6 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,9 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,8 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,9 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 6,4 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 2,3 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1,9 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción inhibe la unión de PVR a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 1 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con un IC50 de aproximadamente 0,8 nM. En algunas modalidades, tal IC50 es de aproximadamente 2 nM o menos. En algunas modalidades, tal IC50 se determina como se describió en el Ejemplo 5.

2.6.1. Variantes de glicosilación

En ciertas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción puede alterarse para aumentar, disminuir o eliminar el intervalo en que está glicosilado. La glicosilación de polipéptidos es típicamente "ligada a N" o "ligada a O".

La glicosilación "ligada a N" se refiere a la unión de una porción del oligosacárido a la cadena lateral de un residuo de asparagina. Las secuencias tripeptídicas asparagina-X-serina y asparagina-X-treonina, donde X es cualquier aminoácido excepto prolina, son las secuencias de reconocimiento para la unión enzimática del resto de carbohidrato a la cadena lateral de asparagina. Por lo tanto, la presencia de cualquiera de estas secuencias tripeptídicas en un polipéptido crea un sitio de glicosilación potencial.

La glicosilación "ligada a O" se refiere a la unión de uno de los azúcares N-acetilgalactosamina, galactosa o xilosa a un hidroxiaminoácido, más comúnmente serina o treonina, aunque también pueden usarse 5-hidroxiprolina o 5-hidroxilisina.

La adición o eliminación de sitios de glicosilación ligados a N a o de una ABP proporcionada en la presente descripción puede lograrse mediante la alteración de la secuencia de aminoácidos de manera que se cree o se elimine una o más de las secuencias tripeptídicas descritas anteriormente. La adición o delección de sitios de glicosilación unidos a O puede lograrse mediante la adición, delección o sustitución de uno o más residuos de serina o treonina en o para (de acuerdo con sea el caso) la secuencia de una ABP.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende un motivo de glicosilación que es diferente de una ABP natural. Cualquier motivo de glicosilación natural adecuado puede modificarse en las ABP proporcionadas en la presente descripción. Las propiedades estructurales y de glicosilación de las inmunoglobulinas, por ejemplo, se conocen en la técnica y se resumen, por ejemplo, en Schroeder y Cavacini, J. Allergy Clin. Immunol., 2010, 125:S41-52.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una región Fc de IgG1 con modificación del oligosacárido unido a la asparagina 297 (Asn 297). Los anticuerpos IgG1 nativos producidos por las

células de mamífero comprenden típicamente un oligosacárido ramificado, biantenarico que generalmente se une por un enlace N a Asn297 del dominio CH2 de la región Fc. Véase Wright y otros, TIBTECH, 1997, 15:26-32. El oligosacárido unido a Asn 297 puede incluir diversos carbohidratos, tal como manosa, N-acetil glucosamina (GlcNAc), galactosa y ácido siálico, así como también una fucosa unida a un GlcNAc en el "tallo" de la estructura de oligosacárido biantenarico.

En algunas modalidades, el oligosacárido unido a Asn 297 se modifica para crear las ABP que tienen ADCC alterada. En algunas modalidades, el oligosacárido se altera para mejorar la ADCC. En algunas modalidades, el oligosacárido se altera para reducir la ADCC.

En algunos aspectos, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende un dominio IgG1 con un contenido de fucosa reducido en la posición Asn 297 en comparación con un dominio IgG1 natural. Se sabe que tales dominios Fc tienen ADCC mejorado. Véase Shields y otros, J. Biol. Chem., 2002, 277:26733-26740. En algunos aspectos, tales ABP no comprenden ninguna fucosa en la posición Asn 297. La cantidad de fucosa puede determinarse mediante el uso de cualquier método adecuado, por ejemplo, como se describió en el documento WO 2008/077546.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende un oligosacárido dividido en dos, tal como un oligosacárido biantenarico unido a la región Fc de la ABP que se divide en dos por GlcNAc. Tales variantes de anticuerpos pudieron reducir la fucosilación y/o mejorar la función de ADCC. Los ejemplos de tales variantes de ABP se describen, por ejemplo, en el documento WO 2003/011878; la patente de Estados Unidos núm. 6,602,684; y la publicación de patente de Estados Unidos núm. 2005/0123546.

Otras variantes de glicosilación ilustrativas que pueden incorporarse en las ABP proporcionadas en la presente descripción se describen, por ejemplo, en la publicación de patente de Estados Unidos núms. 2003/0157108, 2004/0093621, 2003/0157108, 2003/0115614, 2002/0164328, 2004/0093621, 2004/0132140, 2004/0110704, 2004/0110282, 2004/0109865; la publicación de patente Internacional núms. 2000/61739, 2001/29246, 2003/085119, 2003/084570, 2005/035586, 2005/035778; 2005/053742, 2002/031140; Okazaki y otros, J. Mol. Biol., 2004, 336:1239-1249; y Yamane-Ohnuki y otros, Biotech. Bioeng., 2004, 87: 614-622.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una región Fc con al menos un residuo de galactosa en el oligosacárido unido a la región Fc. Tales variantes de ABP pudieron mejorar la función de CDC. Los ejemplos de tales variantes de ABP se describen, por ejemplo, en los documentos WO 1997/30087; WO 1998/58964; y WO 1999/22764.

Ejemplos de líneas celulares capaces de producir ABP defucosiladas incluyen células Lec13 CHO, que son deficientes en la fucosilación de proteínas. (véase Ripka y otros, Arch. Biochem. Biophys., 1986, 249:533-545; la publicación de patente de Estados Unidos núm. 2003/0157108; el documento WO 2004/056312), y las líneas celulares con desactivación génica, tal como el gen alfa-1,6-fucosiltransferasa o células CHO con desactivación génica de FUT8 (véase Yamane-Ohnuki y otros, Biotech. Bioeng., 2004, 87: 614-622; Kanda y otros, Biotechnol. Bioeng., 2006, 94:680-688; y el documento WO 2003/085107).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción es una ABP aglicosilada. Puede producirse una ABP aglicosilada mediante el uso de cualquier método conocido en la técnica o descrito en la presente descripción. En algunos aspectos, se produce una ABP aglicosilada mediante la modificación de la ABP para eliminar todos los sitios de glicosilación. En algunos aspectos, los sitios de glicosilación se eliminan solo de la región Fc de la ABP. En algunos aspectos, una ABP aglicosilada se produce la ABP en mediante la expresión de un organismo que no es capaz de la glicosilación, tal como E. coli, o mediante la expresión de la ABP en una mezcla de reacción libre de células.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una región constante con una función efectora reducida en comparación con un anticuerpo IgG1 nativo. En algunas modalidades, la afinidad de una región constante de una región Fc de una ABP proporcionada en la presente descripción por el receptor Fc es menor que la afinidad de una región constante de IgG1 nativa por tal receptor Fc.

2.7. Variantes de la secuencia de aminoácidos de la región Fc

En ciertas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una región Fc con una o más sustituciones, inserciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con una región Fc de origen natural. En algunos aspectos, tales sustituciones, inserciones o eliminaciones producen las ABP con estabilidad, glicosilación u otras características alteradas. En algunos aspectos, tales sustituciones, inserciones o eliminaciones producen ABP aglicosiladas.

En algunos aspectos, la región Fc de una ABP proporcionada en la presente descripción se modifica para producir una ABP con afinidad alterada por un receptor Fc, o una ABP que es inmunológicamente más inerte. En algunas modalidades, las variantes de ABP proporcionadas en la presente descripción poseen algunas funciones efectoras,

pero no todas. Tales ABP pueden ser útiles, por ejemplo, cuando la vida media del ABP es importante in vivo, pero cuando ciertas funciones efectoras (por ejemplo, activación del complemento y ADCC) son innecesarias o perjudiciales.

En algunas modalidades, la región Fc de una ABP proporcionada en la presente descripción es una región Fc de IgG4 humana que comprende una o más de las mutaciones estabilizadoras de bisagra S228P y L235E. Véase Aalberse y otros, *Immunology*, 2002, 105:9-19. En algunas modalidades, la región Fc de IgG4 comprende una o más de las siguientes mutaciones: E233P, F234V y L235A. Véase Armor y otros, *Mol. Immunol.*, 2003, 40:585-593. En algunas modalidades, la región Fc de IgG4 comprende una delección en la posición G236.

En algunas modalidades, la región Fc de una ABP proporcionada en la presente descripción es una región Fc de IgG1 humana que comprende una o más mutaciones para reducir la unión al receptor Fc. En algunos aspectos, la una o más mutaciones están en residuos seleccionados de S228 (por ejemplo, S228A), L234 (por ejemplo, L234A), L235 (por ejemplo, L235A), D265 (por ejemplo, D265A) y N297 (por ejemplo, N297A). En algunos aspectos, la ABP comprende una mutación PVA236. La PVA236 significa que la secuencia de aminoácidos ELLG, desde la posición de aminoácido 233 a la 236 de IgG1 o EFLG de IgG4, se reemplaza por PVA. Véase la patente de Estados Unidos núm. 9 150 641.

En algunas modalidades, la región Fc de una ABP proporcionada en la presente descripción se modifica como se describe en Armor y otros, *Eur. J. Immunol.*, 1999, 29:2613-2624; el documento WO 1999/058572; y/o la solicitud de patente del Reino Unido. núm. 98099518.

En algunas modalidades, la región Fc de una ABP proporcionada en la presente descripción es una región Fc de IgG2 humana que comprende una o más mutaciones A330S y P331S.

En algunas modalidades, la región Fc de una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una sustitución de aminoácido en una o más posiciones seleccionadas entre 238, 265, 269, 270, 297, 327 y 329. Véase la patente de Estados Unidos Núm. 6 737 056. Tales mutantes Fc incluyen mutantes Fc con sustituciones en dos o más de las posiciones de aminoácidos 265, 269, 270, 297 y 327, que incluyen el llamado mutante Fc "DANA" con la sustitución de los residuos 265 y 297 por alanina. Véase la patente de Estados Unidos núm. 7 332 581. En algunas modalidades, la ABP comprende una alanina en la posición de aminoácido 265. En algunas modalidades, la ABP comprende una alanina en la posición de aminoácido 297.

En ciertas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una región Fc con una o más sustituciones de aminoácidos que mejoran ADCC, tal como sustituciones en una o más de las posiciones 298, 333, y/o 334 de la región Fc. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una región Fc con una o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones 239, 332 y 330, como se describió en Lazar y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos*, 2006, 103:4005-4010.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una o más alteraciones que mejoran o disminuyen la unión a C1q y/o CDC. Véase la patente de Estados Unidos núm. 6.194.551; el documento WO 99/51642; y Idusogie y otros, *J. Immunol.*, 2000, 164:4178-4184.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una o más alteraciones para aumentar la vida media. Las ABP con vidas medias aumentadas y unión mejorada al receptor Fc neonatal (FcRn) se describen, por ejemplo, en Hinton y otros, *J. Immunol.*, 2006, 176:346-356; y la publicación de patente de Estados Unidos núm. 2005/0014934. Tales variantes de Fc incluyen aquellas con sustituciones en uno o más de los residuos de la región Fc: 238, 250, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 314, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424, 428, y 434 de un IgG.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción comprende una o más variantes de la región Fc como se describió en la patente de Estados Unidos núms 7 371 826, 5 648 260, y 5 624 821; Duncan y Winter, *Nature*, 1988, 322:738-740; y el documento WO 94/29351.

2.8. Piroglutamato

Como se conoce en la técnica, tanto el glutamato (E) como la glutamina (Q) en los extremos N de las proteínas recombinantes pueden ciclarse espontáneamente para formar piroglutamato (pE) in vitro e in vivo. Véase Liu y otros, *J. Biol. Chem.*, 2011, 286:11211-11217.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan las ABP que comprenden una secuencia polipeptídica que tiene un residuo pE en la posición N-terminal. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan las ABP que comprenden una secuencia polipeptídica en donde el residuo N-terminal se ha convertido de Q a pE. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan las ABP que comprenden una secuencia polipeptídica en donde el residuo N-terminal se ha convertido de E a pE.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan las ABP que comprenden secuencias VH que tienen un residuo pE en la posición N-terminal. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan las ABP que comprenden una secuencia VH en donde el residuo N-terminal se ha convertido de Q a pE. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una ABP que comprende una secuencia VH seleccionada de la SEQ ID NO: 4-24, donde el residuo Q N-terminal se ha convertido en pE. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una composición que comprende una ABP, en donde la ABP comprende una VH seleccionada de la SEQ ID NO: 4-24, en la que al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, o al menos aproximadamente 99 % de los residuos N-terminales de tal VH en tal composición se han convertido de Q a pE.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan las ABP que comprenden secuencias VL que tienen un residuo pE en la posición N-terminal. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan las ABP que comprenden una secuencia VL en la que el residuo N-terminal se ha convertido de E a pE. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una ABP que comprende una secuencia VL seleccionada de las SEQ ID NO: 25-28, en donde el residuo E N-terminal se ha convertido en pE. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una composición que comprende una ABP, en donde la ABP comprende una VL seleccionada de las SEQ ID NO: 25-28, en el que al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, o al menos aproximadamente el 99 % de los residuos N-terminal de tal VL en tal composición se han convertido de E a pE.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan las ABP que comprenden secuencias de cadenas pesadas que tienen un residuo pE en la posición N-terminal. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan las ABP que comprenden una secuencia de cadena pesada en la que el residuo N-terminal se ha convertido de Q a pE. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una ABP que comprende una secuencia de la cadena pesada seleccionada de las SEQ ID NO: 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123 o 124, en donde el residuo Q N-terminal se ha convertido en pE. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una composición que comprende una ABP, en donde la ABP comprende una cadena pesada seleccionada de las SEQ ID NO: 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123 o 124, en las que al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 % o al menos aproximadamente el 99 % de los residuos N-terminales de tal cadena pesada en tal composición se han convertido de Q a pE.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan las ABP que comprenden secuencias de la cadena ligera que tienen un residuo pE en la posición N-terminal. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan las ABP que comprenden una secuencia de cadena ligera en la que el residuo N-terminal se ha convertido de E a pE. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una ABP que comprende una secuencia de la cadena ligera seleccionada de las SEQ ID NO: 81, 92, 107 o 120, en donde el residuo E N-terminal se ha convertido en pE. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una composición que comprende una ABP, en donde la ABP comprende una cadena ligera seleccionada de las SEQ ID NO: 81, 92, 107 o 120, en las que al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 % o al menos aproximadamente el 99 % de los residuos N-terminales de tal cadena ligera en tal composición se han convertido de E a pE.

2.9. Variantes de proteína de unión a antígeno modificadas con cisteína

En ciertas modalidades, en la presente descripción se proporcionan las ABP modificadas con cisteína, también conocidas como "thioMAb", en las que uno o más residuos de ABP se sustituyen con residuos de cisteína. En modalidades particulares, los residuos sustituidos ocurren en sitios accesibles del solvente de la ABP. Al sustituir tales residuos con cisteína, los grupos tiol reactivos se introducen en los sitios accesibles del solvente de la ABP y pueden usarse para conjugar la ABP con otros restos, como restos de fármaco o restos de fármaco enlazador, por ejemplo, para crear un inmunoconjugado.

En ciertas modalidades, uno cualquiera o más de los siguientes residuos pueden sustituirse con cisteína: V205 de la cadena ligera; A118 de la región Fc de la cadena pesada; y S400 de la región Fc de la cadena pesada. Las ABP modificadas con cisteína pueden generarse como se describió, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 7,521,541.

2.9.1. Inmunoconjugados

2.9.1.1. Conjugados de polímero y proteína de unión a antígeno

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción se derivatiza mediante conjugación con un polímero. Cualquier polímero adecuado puede conjugarse con la ABP.

En algunas modalidades, el polímero es un polímero soluble en agua. Los ejemplos ilustrativos de polímeros solubles en agua incluyen polietilenglicol (PEG), copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, poli-1,3-dioxolano, poli-1,3,6-trioxano, copolímero etileno/anhídrido maleico, poliaminoácidos (homopolímeros o copolímeros aleatorios), y dextrano o poli(n-vinil pirrolidona)polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, copolímeros de óxido de propileno/óxido de etileno, polioles polioxiethylados (por ejemplo, glicerina), alcohol polivinílico, y mezclas de esto. En algunos aspectos, el propionaldehído de polietilenglicol puede ser útil para fines de fabricación debido a su estabilidad en agua.

El polímero puede ser de cualquier peso molecular, y puede ser ramificado o no ramificado. El número de polímeros unidos a la ABP puede variar, y si se unen más de un polímero, pueden ser moléculas iguales o diferentes. En general, puede determinarse el número y/o tipo de polímeros usados para la derivatización en base a las consideraciones, que incluyen las propiedades particulares o funciones de la ABP a mejorar y el uso previsto de las ABP.

2.9.1.2. Conjugados de proteína de unión a antígeno y fármaco

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción se conjugan con uno o más agentes terapéuticos. Cualquier agente terapéutico adecuado puede conjugarse con la ABP. Los agentes terapéuticos ilustrativos incluyen citocinas, quimocinas y otros agentes que inducen una actividad de células T deseada, como OX40L, 4-1BBL, TNF-alfa (como se usa en la presente descripción, "TNF"), IL-2, fusión de IL-15, CXCL9, CXCL10, trampa IL-10, trampa IL-27 y trampa IL-35. Las trampas de citocinas y su uso se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en Economides y otros, *Nature Medicine*, 2003, 9:47-52.

3. Métodos para hacer proteínas de unión al antígeno TIGIT

3.1. Preparación del antígeno TIGIT

El antígeno TIGIT usado para el aislamiento de las ABP proporcionadas en la presente descripción puede ser TIGIT intacto o un fragmento de TIGIT. El antígeno TIGIT puede estar, por ejemplo, en forma de una proteína aislada o una proteína expresada en la superficie de una célula.

En algunas modalidades, el antígeno TIGIT es una variante no natural de TIGIT, tal como una proteína TIGIT que tiene una secuencia de aminoácidos o una modificación postraduccional que no ocurre en la naturaleza.

En algunas modalidades, el antígeno TIGIT se trunca mediante la eliminación de, por ejemplo, secuencias intracelulares o transmembrana, o secuencias señal. En algunas modalidades, el antígeno TIGIT se fusiona en su extremo C con un dominio Fc de IgG1 humana o una etiqueta de polihistidina.

3.2. Métodos de fabricación de anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales pueden obtenerse, por ejemplo, mediante el uso del método de hibridoma descrito por primera vez por Kohler y otros, *Nature*, 1975, 256:495-497, y/o por métodos de ADN recombinante (ver, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos núm. 4 816 567). También pueden obtenerse anticuerpos monoclonales, por ejemplo, mediante el uso de bibliotecas basadas en fagos o levaduras. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núms. 8 258 082 y 8 691 730.

En el método del hibridoma, un ratón u otro animal huésped adecuado, se inmuniza para obtener linfocitos que producen o son capaces de producir anticuerpos que se unirán específicamente a la proteína usada para la inmunización. Alternativamente, los linfocitos pueden inmunizarse in vitro. Los linfocitos luego se fusionan con las células de mieloma mediante el uso de un agente de fusión adecuado, tal como el polietilenglicol, para formar una célula hibridoma. Véase Goding J.W., *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* 3ra ed. (1986) Academic Press, San Diego, CA.

Las células de hibridoma así preparadas se siembran y cultivan en un medio de cultivo adecuado que preferentemente contiene una o más sustancias que inhiben el crecimiento o supervivencia de las células de mieloma, parentales, no fusionadas. Por ejemplo, si las células de mieloma parentales carecen de la enzima hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT o HPRT), el medio de cultivo para los hibridomas típicamente incluirá hipoxantina, aminopterina, y timidina (medio HAT), cuyas sustancias evitan el crecimiento de células deficientes en HGPRT.

Las células de mieloma útiles son aquellas que se fusionan eficazmente, soportan el alto nivel de producción de anticuerpo por las células productoras de anticuerpos seleccionadas, y son sensibles a las condiciones del medio, tales como la presencia o ausencia de medio HAT. Entre estas, las líneas celulares de mieloma preferidas son las

líneas de mieloma murino, como las derivadas de tumores de ratón MOP-21 y MC-11 (disponibles en el Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, CA), y células SP-2 o X63-Ag8-653 (disponibles de la Colección Americana de Cultivos Tipo, Rockville, MD). Se han descrito además líneas celulares de mieloma humano y heteromieloma humano ratón para la producción de anticuerpos monoclonales humanos. Véase, por ejemplo, Kozbor, J. Immunol., 1984, 133:3001.

Después de la identificación de células de hibridoma que producen anticuerpos de la especificidad, afinidad y/o actividad biológica deseadas, los clones seleccionados pueden subclonarse mediante procedimientos de dilución limitante y cultivarse mediante métodos estándar. Véase Goding, supra. Los medios de cultivo adecuados para este propósito incluyen, por ejemplo, D-MEM o medio RPMI-1640. Adicionalmente, las células de hibridoma pueden crecer in vivo como tumores de ascitis en un animal.

El ADN que codifica los anticuerpos monoclonales puede aislarse y secuenciarse fácilmente mediante el uso de procedimientos convencionales (por ejemplo, mediante el uso de sondas de oligonucleótidos que son capaces de unirse específicamente a genes que codifican las cadenas ligera y pesada de los anticuerpos monoclonales). Por lo tanto, las células de hibridoma pueden servir como una fuente útil de anticuerpos que codifican ADN con las propiedades deseadas. Una vez aislado, el ADN puede colocarse en vectores de expresión, que luego se transfectan en células huésped como bacterias (por ejemplo, *E. coli*), levadura (por ejemplo, *Saccharomyces* o *Pichia* sp.), células COS, células de ovario de hámster chino (CHO) o células de mieloma que de otro modo no producen anticuerpos, para producir los anticuerpos monoclonales.

3.3. Métodos para producir anticuerpos quiméricos

Se describen métodos ilustrativos para producir anticuerpos quiméricos, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos núm. 4,816,567; y Morrison y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1984, 81:6851-6855. En algunas modalidades, un anticuerpo quimérico se produce mediante el uso de técnicas recombinantes para combinar una región variable no-humana (por ejemplo, una región variable derivada de un ratón, rata, hámster, conejo, o primate no-humano, tal como un mono) con una región constante humana.

3.4. Métodos para producir anticuerpos humanizados

Los anticuerpos humanizados pueden generarse mediante el reemplazo de la mayoría, o todas, las porciones estructurales de un anticuerpo monoclonal no humano con las correspondientes secuencias de anticuerpos humanos. En consecuencia, se genera una molécula híbrida en la que solo la variable específica de antígeno, o CDR, está compuesta por una secuencia no humana. Los métodos para obtener anticuerpos humanizados incluyen los descritos en, por ejemplo, Winter y Milstein, Nature, 1991, 349:293-299; Rader y otros, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1998, 95:8910-8915; Steinberger y otros, J. Biol. Chem., 2000, 275:36073-36078; Queen y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1989, 86:10029-10033; y las patentes de Estados Unidos núms. 5 585 089, 5 693 761, 5 693 762, y 6 180 370.

3.5. Métodos de producción de anticuerpos humanos

Los anticuerpos humanos pueden generarse mediante una variedad de técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de animales transgénicos (por ejemplo, ratones humanizados). Véase, por ejemplo, Jakobovits y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1993, 90:2551; Jakobovits y otros, Nature, 1993, 362:255-258; Bruggemann y otros, Year in Immuno., 1993, 7:33; y las patentes de Estados Unidos núms. 5 591 669, 5 589 369 y 5 545 807. Los anticuerpos humanos también pueden derivarse de bibliotecas de presentación de fagos (véase por ejemplo, Hoogenboom y otros, J. Mol. Biol., 1991, 227:381-388; Marks y otros, J. Mol. Biol., 1991, 222:581-597; y la patente de Estados Unidos núm. 5 565 332 y 5 573 905). Los anticuerpos humanos también pueden generarse por células B activadas in vitro (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núms. 5 567 610 y 5 229 275). Los anticuerpos humanos también pueden derivarse de bibliotecas basadas en levaduras (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 8 691 730).

3.6. Métodos para producir fragmentos de anticuerpos

Los fragmentos de anticuerpos proporcionados en la presente descripción pueden prepararse mediante cualquier método adecuado, incluidos los métodos ilustrativos descritos en la presente descripción o los conocidos en la técnica. Los métodos adecuados incluyen técnicas recombinantes y digestión proteolítica de anticuerpos completos. Los métodos ilustrativos para hacer fragmentos de anticuerpos se describen, por ejemplo, en Hudson y otros, Nat. Med., 2003, 9:129-134. Los métodos para producir anticuerpos scFv se describen, por ejemplo, en Plückthun, en The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Eds. Rosenberg y Moore, Springer-Verlag, Nueva York, págs. 269-315 (1994); WO 93/16185; y las patentes de Estados Unidos núms. 5 571 894 y 5 587 458.

3.7. Métodos para producir estructuras alternativas

Las estructuras alternativas proporcionadas en la presente descripción pueden fabricarse mediante cualquier método adecuado, que incluyen los métodos ilustrativos descritos en la presente descripción o los conocidos en la técnica. Por ejemplo, los métodos para preparar Adnectins™ se describen en Emanuel y otros, mAbs, 2011, 3:38-48. Los métodos para preparar iMab se describen en la patente de Estados Unidos Pub. núm. 2003/0215914. Métodos de preparación de Anticalins® se describen en Vogt y Skerra, Chem. Biochem., 2004, 5:191-199. Los métodos para preparar los dominios de Kunitz se describen en Wagner y otros, Biochem. & Biophys. Res. Comm., 1992, 186:118-1145. Los métodos para preparar aptámeros peptídicos de tiorredoxina se proporcionan en Geyer y Brent, Met. Enzymol., 2000, 328:171-208. Los métodos para preparar Affibodies se proporcionan en Fernández, Curr. Opinion in Biotech., 2004, 15:364-373. Los métodos para preparar DARPin se proporcionan en Zahnd y otros, J. Mol. Biol., 2007, 369:1015-1028. Los métodos para preparar Affilins se proporcionan en Ebersbach y otros, J. Mol. Biol., 2007, 372:172-185. Los métodos para preparar Tetranectinas se proporcionan en Gravesen y otros, J. Biol. Chem., 2000, 275:37390-37396. Los métodos para preparar Avimers se proporcionan en Silverman y otros, Nature Biotech., 2005, 23:1556-1561. Los métodos para preparar Fynomers se proporcionan en Silacci y otros, J. Biol. Chem., 2014, 289:14392-14398.

Se proporciona más información sobre estructuras alternativas en Binz y otros, Nat. Biotechnol., 2005 23:1257-1268; y Skerra, Current Opin. in Biotech., 2007 18:295-304.

3.8. Métodos para producir ABP multiespecíficas

Las ABP multiespecíficas proporcionadas en la presente descripción pueden prepararse mediante cualquier método adecuado, que incluye los métodos ilustrativos descritos en la presente descripción o los conocidos en la técnica. Los métodos para producir anticuerpos de cadena ligera comunes se describen en Merchant y otros, Nature Biotechnol., 1998, 16:677-681. Los métodos para producir anticuerpos biespecíficos tetravalentes se describen en Coloma y Morrison, Nature Biotechnol., 1997, 15:159-163. Los métodos para producir inmunoglobulinas híbridas se describen en Milstein y Cuello, Nature, 1983, 305:537-540; y Staerz y Bevan, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1986, 83:1453-1457. Los métodos para hacer inmunoglobulinas con modificación de botón en ojal se describen en la patente de Estados Unidos núm. 5,731,168. Los métodos para hacer inmunoglobulinas con modificaciones electrostáticas se proporcionan en el documento WO 2009/089004. Los métodos para producir anticuerpos monocatenarios biespecíficos se describen en Traunecker y otros, EMBO J., 1991, 10:3655-3659; y Gruber y otros, J. Immunol., 1994, 152:5368-5374. Los métodos para producir anticuerpos de una sola cadena, cuya longitud de unión puede variar, se describen en la patente de Estados Unidos núms. 4,946,778 y 5,132,405. Los métodos para producir diacuerpos se describen en Hollinger y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1993, 90:6444-6448. Los métodos para fabricar triacuerpos y tetracuerpos se describen en Todorovska y otros, J. Immunol. Methods, 2001, 248:47-66. Los métodos para producir derivados de F(ab')₃ trispecíficos se describen en Tut y otros J. Immunol., 1991, 147:60-69. Los métodos para producir anticuerpos entrecruzados se describen en la patente de Estados Unidos núm. 4,676,980; Brennan y otros, Science, 1985, 229:81-83; Staerz, y otros Nature, 1985, 314:628-631; y EP 0453082. Los métodos para hacer dominios de unión a antígenos ensamblados por cremalleras de leucina se describen en Kostelny y otros, J. Immunol., 1992, 148:1547-1553. Los métodos para producir ABP a través del enfoque DNL se describen en la Patente de Estados Unidos núms. 7 521 056; 7 550 143; 7 534 866; y 7 527 787. Los métodos para producir híbridos de moléculas de anticuerpos y no anticuerpos se describen en WO 93/08829, para ejemplos de tales ABP. Los métodos para producir anticuerpos DAF se describen en la patente de Estados Unidos Pub. núm. 2008/0069820. Los métodos para producir las ABP a través de la reducción y la oxidación se describen en Carling y otros, PLoS One, 2011, 6:e22533. Los métodos para producir DVD-Iggs™ se describen en la patente de Estados Unidos núm. 7 612 181. Los métodos para producir DART™ se describen en Moore y otros, Blood, 2011, 117:454-451. Los métodos para producir Duobodies® se describen en Labrijn y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 2013, 110:5145-5150; Gramer y otros, mAbs, 2013, 5:962-972; y Labrijn y otros, Nature Protocols, 2014, 9:2450-2463. Los métodos para producir anticuerpos que comprenden scFv fusionados al extremo C-terminal de la CH3 de una IgG se describen en Coloma y Morrison, Nature Biotechnol., 1997, 15:159-163. Los métodos para producir anticuerpos en los que una molécula Fab se une a la región constante de una inmunoglobulina se describen en Miler y otros, J. Immunol., 2003, 170:4854-4861. Los métodos para hacer CovX-Bodies se describen en Doppalapudi y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 2010, 107:22611-22616. Los métodos para producir anticuerpos Fcab se describen en Wozniak-Knopp y otros, Protein Eng. Des. Sel., 2010, 23:289-297. Los métodos para producir anticuerpos TandAb® se describen en Kipriyanov y otros, J. Mol. Biol., 1999, 293:41-56 y Zhukovsky y otros, Blood, 2013, 122:5116. Los métodos para producir Fab en tándem se describen en el documento WO 2015/103072. Los métodos para producir Zibodies™ se describen en LaFleur y otros, mAbs, 2013, 5:208-218.

3.9. Métodos para producir variantes

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción es una variante madurada por afinidad de una ABP original, que puede generarse, por ejemplo, mediante el uso de técnicas de maduración por afinidad basadas en la presentación en fagos. Brevemente, pueden mutarse uno o más residuos de CDR y las ABP variantes, o porciones de las mismas, pueden mostrarse en fagos y cribarse en cuanto a afinidad. Tales alteraciones pueden hacerse en "puntos calientes" de CDR, o residuos codificados por codones que se someten a mutación en

alta frecuencia durante el proceso de maduración somática (véase Chowdhury, *Methods Mol. Biol.*, 2008, 207:179-196, y/o residuos que entre en contacto con el antígeno.

Puede usarse cualquier método adecuado para introducir variabilidad en una secuencia o secuencias de polinucleótidos que codifican una ABP, incluido el PCR propenso a errores, la combinación aleatoria de cadenas y la mutagénesis dirigida por oligonucleótidos, tal como la mutagénesis dirigida por trinucleótidos (TRIM). En algunos aspectos, se aleatorizan varios residuos de CDR (por ejemplo, 4-6 residuos a la vez). Los residuos de CDR implicados en la unión a antígeno pueden identificarse específicamente, por ejemplo, mediante el uso de mutagénesis o modelación de barrido de la alanina. La CDR-H3 y CDR-L3, en particular, se dirigen frecuentemente por mutación.

La introducción de diversidad en las regiones variables y/o las CDR puede usarse para producir una biblioteca secundaria. A continuación, se criba la biblioteca secundaria para identificar variantes de ABP con afinidad mejorada. La maduración por afinidad mediante la construcción y la selección de bibliotecas secundarias se ha descrito, por ejemplo, en Hoogenboom y otros, *Methods in Molecular Biology*, 2001, 178:1-37.

3.10. Vectores, células huésped y métodos recombinantes

También se proporcionan ácidos nucleicos aislados que codifican las ABP de TIGIT, vectores que comprenden los ácidos nucleicos, y células huésped que comprenden los vectores y ácidos nucleicos, así como también técnicas recombinantes para la producción de las ABP.

Para la producción recombinante de una ABP, el o los ácidos nucleicos que la codifican pueden aislarse e insertarse en un vector replicable para su posterior clonaje (es decir, amplificación del ADN) o expresión. En algunos aspectos, el ácido nucleico puede producirse por recombinación homóloga, por ejemplo, como se describió en la patente de Estados Unidos núm. 5 204 244.

En la técnica se conocen muchos vectores diferentes. Los componentes del vector generalmente incluyen uno o más de los siguientes: una secuencia señal, un origen de replicación, uno o más genes marcadores, un elemento potenciador, un promotor, y una secuencia de terminación de la transcripción, por ejemplo, como se describió en la patente de Estados Unidos núm. 5 534 615.

Se proporcionan ejemplos ilustrativos de células huésped adecuadas más abajo. Estas células huésped no pretenden ser limitantes, y puede usarse cualquier célula anfitriona adecuada para producir las ABP proporcionadas en la presente descripción.

Las células huésped adecuadas incluyen cualquier célula procariótica (por ejemplo, bacteriana), eucariótica inferior (por ejemplo, levadura) o eucariótica superior (por ejemplo, de mamífero). Los procariotas adecuados incluyen eubacterias, como organismos Gram-negativos o Gram-positivos, por ejemplo, Enterobacteriaceae como *Escherichia* (*E. coli*), *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella* (*S. typhimurium*), *Serratia* (*S. marcescens*), *Shigella*, *Bacilli* (*B. subtilis* y *B. licheniformis*), *Pseudomonas* (*P. aeruginosa*), y *Streptomyces*. Un huésped de clonaje de *E. coli* útil es *E. coli* 294, aunque otras cepas tal como *E. coli* B, *E. coli* X1776, y *E. coli* W3110 también son adecuados.

En adición a los procariotas, los microbios eucariotas tales como hongos filamentosos o levaduras son huéspedes adecuados del clonaje o expresión de los vectores que codifican anticuerpos. *Saccharomyces cerevisiae*, o la levadura común de panadería, es la más comúnmente usada entre los microorganismos huésped de eucariotas inferiores. Sin embargo, un número de otros géneros, especies y cepas están disponibles y son útiles, tales como *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluyveromyces* (*K. lactis*, *K. fragilis*, *K. bulgaricus*, *K. wickerhamii*, *K. waltii*, *K. drosophilae*, *K. thermotolerans*, y *K. marxianus*), *Milkenrama*, *Pichia pastoris*, *Candida* (*C. albicans*), *Trichoderma reesei*, *Neurospora crassa*, *Schwanniomyces* (*S. occidentalis*), y hongos filamentosos como, por ejemplo *Penicillium*, *Tolipocladio*, y *Aspergilo* (*A. nidulans* y *A. niger*).

Las células huésped de mamífero útiles incluyen células COS-7, células HEK293; células de riñón de cría de hámster (BHK); ovario de hámster chino (CHO); células de Sertoli de ratón; células de riñón de mono verde africano (VERO-76), y similares.

Las células huésped usadas para producir la ABP de TIGIT de esta invención pueden cultivarse en una variedad de medios. Los medios comercialmente disponibles tal como, por ejemplo, F10 de Ham, medio mínimo esencial (MEM), RPMI-1640 y, edio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) son adecuados para cultivar las células huésped. Además, cualquier medio descrito en Ham y otros, *Meth. Enz.*, 1979, 58:44; Barnes y otros, *Anal. Biochem.*, 1980, 102:255; y las patentes de Estados Unidos núms. 4 767 704, 4 657 866, 4 927 762, 4 560 655, y 5 122 469; o los documentos WO 90/03430 y WO 87/00195 pueden usarse.

Cualquiera de estos medios puede suplementarse de acuerdo a como sea necesario con hormonas y/u otros factores de crecimiento (tales como insulina, transferrina, o factor de crecimiento epidérmico), sales (tales como

sodio cloruro, calcio, magnesio, y fosfato), tampones (tal como HEPES), nucleótidos (tales como adenosina y timidina), antibióticos, elementos traza (definidos como compuestos inorgánicos usualmente presentes a concentraciones finales en el intervalo micromolar), y glucosa o una fuente de energía equivalente. Además, pueden incluirse cualquiera de otros suplementos necesarios, a concentraciones adecuadas que pudieran conocerse por los expertos en la técnica.

Las condiciones de cultivo, tales como temperatura, pH, y similares, son aquellas previamente usadas con la célula huésped seleccionada para la expresión, y resultarán evidentes para el experto en la técnica.

Cuando se usan técnicas recombinantes, la ABP puede producirse intracelularmente, en el espacio periplásmico o directamente secretada en el medio. Si la ABP se produce intracelularmente, como primer paso, los restos de partículas, ya sean células huésped o fragmentos lisados, se eliminan, por ejemplo, mediante centrifugación o ultrafiltración. Por ejemplo, Carter y otros (Bio/Technology, 1992, 10:163-167) describe un procedimiento para aislar las ABP que se secretan al espacio periplásmico de *E. coli*. Brevemente, la pasta celular se descongela en presencia de acetato de sodio (pH 3,5), EDTA y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) durante aproximadamente 30 min. Los restos de células pueden eliminarse mediante centrifugación.

En algunas modalidades, el ABP se produce en un sistema sin células. En algunos aspectos, el sistema libre de células es un sistema de transcripción y traducción *in vitro* como se describió en Yin y otros, *mAbs*, 2012, 4:217-225. En algunos aspectos, el sistema sin células utiliza un extracto sin células de una célula eucariota o de una célula procariota. En algunos aspectos, la célula procariótica es *E. coli*. La expresión libre de células de la ABP puede ser útil, por ejemplo, cuando la ABP se acumula en una célula como un agregado insoluble, o cuando los rendimientos de la expresión periplásmica son bajos.

Cuando la ABP se secreta en el medio, los sobrenadantes de tales sistemas de expresión generalmente se concentran primero mediante el uso de un filtro de concentración de proteína disponible comercialmente, por ejemplo, una unidad de ultrafiltración. Amicon® o Millipore® Pellicon®. Puede incluirse un inhibidor de proteasa tal como PMSF en cualquiera de las etapas anteriores para inhibir la proteólisis y pueden incluirse antibióticos para prevenir el crecimiento de contaminantes accidentales.

La composición de ABP preparada a partir de las células puede purificarse mediante el uso de, por ejemplo, cromatografía de hidroxilapatita, electroforesis en gel, diálisis y cromatografía de afinidad, siendo la cromatografía de afinidad una técnica de purificación particularmente útil. La idoneidad de la proteína A como ligando de afinidad depende de la especie y el isotipo de cualquier dominio Fc de inmunoglobulina que esté presente en la ABP. La proteína A puede usarse para purificar ABP que comprenden cadenas pesadas $\gamma 1$, $\gamma 2$ o $\gamma 4$ humanas (Lindmark y otros, *J. Immunol. Met.*, 1983, 62:1-13). La proteína G es útil para todos los isotipos de ratón y para $\gamma 3$ humana (Guss y otros, *EMBO J.*, 1986, 5:1567-1575).

La matriz al cual el ligando de afinidad se une es frecuentemente agarosa, pero otras matrices están disponibles. Las matrices mecánicamente estables tal como vidrio de poro controlado o poli(estirenodivinil)benceno permiten regímenes de flujo más rápidos y tiempos de procesamiento más cortos que pueden alcanzarse con la agarosa. Cuando el ABP comprende un dominio CH3, la resina BakerBond ABX® es útil para la purificación.

Otras técnicas para la purificación de proteínas, tal como el fraccionamiento en una columna de intercambio iónico, la precipitación con etanol, HPLC de fase inversa, cromatografía en sílice, cromatografía en heparina Sepharose®, cromatoenfoco, SDS-PAGE y precipitación con sulfato de amonio también están disponibles y pueden aplicarse por un experto en la técnica.

Después de cualquier etapa de purificación preliminar, la mezcla que comprende la ABP de interés y los contaminantes puede someterse a una cromatografía de interacción hidrofóbica de bajo pH mediante el uso de un tampón de elución a un pH entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 4,5, generalmente realizado a bajas concentraciones de sal (por ejemplo, de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,25 M de sal).

4. Ensayos

Puede usarse una variedad de ensayos conocidos en la técnica para identificar y caracterizar las ABP de TIGIT proporcionadas en la presente descripción.

4.1. Ensayos de unión, competencia y mapeo de epítomos

La actividad de unión a antígeno específica de las ABP proporcionadas en la presente descripción puede evaluarse mediante cualquier método adecuado, incluido el uso de SPR, BLI, RIA y MSD-SET, como se describió en otra parte de esta descripción. Además, la actividad de unión a antígeno puede evaluarse mediante ensayos ELISA y ensayos de transferencia Western.

Los ensayos para medir la competencia entre dos ABP, o una ABP y otra molécula (por ejemplo, uno o más ligandos de TIGIT) se describen en otra parte de esta descripción y, por ejemplo, en Harlow y Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14, 1988, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.

Los ensayos para mapear los epítomos a los que se unen las ABP proporcionadas en la presente descripción se describen, por ejemplo, en Morris "Epitope Mapping Protocols," en *Methods in Molecular Biology* vol. 66, 1996, Humana Press, Totowa, N.J. En algunos ejemplos, el epítomo se determina mediante la competencia peptídica. En algunos ejemplos, el epítomo se determina mediante espectrometría de masas. En algunos ejemplos, el epítomo se determina mediante cristalografía.

4.2. Ensayos de antagonismo de TIGIT

En algunos ejemplos, las ABP proporcionadas en la presente descripción se criban para identificar o caracterizar las ABP con actividad antagonista frente a TIGIT. Puede usarse cualquier ensayo adecuado para identificar o caracterizar tales ABP. En algunos ejemplos, el ensayo mide la cantidad de citocina secretada por una célula T efectora después de poner en contacto la célula T efectora con una ABP proporcionada en la presente descripción. En algunos ejemplos, la citocina se selecciona de IL-2, IL-6, LT- α , TNF, GM-CSF, IFN γ y sus combinaciones. En algunos ejemplos, la citocina se selecciona de sCD40L, VEGF, TGF- α , RANTES, PDGF-AB/BB, PDGF-AA, MIP-1 β , MIP-1 α , MDC (CCL22), MCP-3, MCP-1, IP-10, IL-17A, IL-2R α , IL-15, IL-13, IL-12 (p70), IL-12 (p40), IL-10, IL-9, IL-8, IL-7, IL-5, IL-4, IL-3, IL-2, IL-2R α , IL-1RA, IL-1 β , IL-1 α , IFN γ , IFN α 2, GRO, GM-CSF, G-CSF, fractalquina, Flt- 3 ligando, FGF-2, eotaxina, EGF y sus combinaciones.

En algunos ejemplos, las células efectoras se coestimulan con un agonista de CD3, para promover la secreción de citocinas por parte de la célula efectora. En algunos ejemplos, el agonista de CD3 se proporciona a un nivel submáximo.

En algunos ejemplos, tales ensayos pueden medir la proliferación de una célula T efectora después de poner en contacto la célula T efectora con una ABP proporcionada en la presente descripción. En algunos ejemplos, la proliferación de la célula T efectora se mide mediante la dilución de un colorante (por ejemplo, éster de succinimidilo de diacetato de carboxifluoresceína; CFSE), mediante la captación de timidina tritiada, mediante ensayos de viabilidad de células luminiscentes o mediante otros ensayos conocidos en la técnica.

En algunos ejemplos, tales ensayos pueden medir la diferenciación, la producción de citocinas, la viabilidad (por ejemplo, la supervivencia), la proliferación o la actividad supresora de una célula T reguladora después de poner en contacto la célula T reguladora con una ABP proporcionada en la presente descripción.

En algunos ejemplos, tales ensayos pueden medir la actividad citotóxica de una célula NK después de poner en contacto la célula NK con una ABP proporcionada en la presente descripción. En algunos ejemplos, la actividad citotóxica de la célula NK se mide mediante el uso de un ensayo de citotoxicidad que cuantifica la destrucción de células diana mediada por NK (por ejemplo, una línea celular K562). Véase Jang y otros, *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2012, 42:42-49.

En algunos ejemplos, tales ensayos pueden medir la cantidad de granzima B. En algunos ejemplos, tales ensayos pueden medir la cantidad de perforina.

4.3. Ensayos de funciones efectoras

La función efectora después del tratamiento con los ABP proporcionados en la presente descripción puede evaluarse mediante el uso de una variedad de ensayos in vitro e in vivo conocidos en la técnica, incluidos los descritos en Ravetch y Kinet, *Annu. Rev. Immunol.*, 1991, 9:457-492; patente de Estados Unidos núms. 5 500 362, 5 821 337; Hellstrom y otros, *Proc. Nat'l Acad. Sci. Estados Unidos*, 1986, 83:7059-7063; Hellstrom y otros, *Proc. Nat'l Acad. Sci. Estados Unidos*, 1985, 82:1499-1502; Bruggemann y otros, *J. Exp. Med.*, 1987, 166:1351-1361; Clynes y otros, *Proc. Nat'l Acad. Sci. Estados Unidos*, 1998, 95:652-656; el documento WO 2006/029879; el documento WO 2005/100402; Gazzano-Santoro y otros, *J. Immunol. Methods*, 1996, 202:163-171; Cragg y otros, *Blood*, 2003, 101:1045-1052; Cragg y otros *Blood*, 2004, 103:2738-2743; y Petkova y otros, *Int'l. Immunol.*, 2006, 18:1759-1769.

5. Composiciones farmacéuticas

Las ABP proporcionadas en la presente descripción pueden formularse en cualquier composición farmacéutica adecuada y administrarse mediante cualquier vía de administración adecuada. Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, intraarterial, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, nasal, parenteral, pulmonar, y rutas subcutáneas.

La composición farmacéutica puede comprender uno o más excipientes farmacéuticos. Puede usarse cualquier excipiente farmacéutico adecuado, y un experto normal en la técnica es capaz de seleccionar excipientes

farmacéuticos adecuados. Por consiguiente, los excipientes farmacéuticos proporcionados a continuación pretenden ser ilustrativos y no limitativos. Los excipientes farmacéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, los descritos en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe y otros (Eds.) 6ta Ed. (2009).

5 En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende un segundo agente antiespumante. Puede usarse cualquier agente antiespumante adecuado. En algunos aspectos, el agente antiespumante se selecciona de un alcohol, un éter, un aceite, una cera, una silicona, un tensioactivo y sus combinaciones. En algunos aspectos, el agente antiespumante se selecciona de un aceite mineral, un aceite vegetal, etilen bis estearamida, una cera de parafina, una cera de éster, una cera de alcohol graso, un alcohol graso de cadena larga, un jabón de ácido graso, un éster ácido, un glicol de silicio, una fluorosilicona, un copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, polidimetilsiloxano-dióxido de silicio, éter, alcohol octílico, alcohol caprílico, trioleato de sorbitán, alcohol etílico, 2-etilhexanol, dimeticona, alcohol oleílico, simeticona, y sus combinaciones.

15 En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un cosolvente. Los ejemplos ilustrativos de cosolventes incluyen etanol, poli(etilen)glicol, butilenglicol, dimetilacetamida, glicerina, propilenglicol y sus combinaciones.

20 En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un tampón. Los ejemplos ilustrativos de tampones incluyen acetato, borato, carbonato, lactato, malato, fosfato, citrato, hidróxido, dietanolamina, monoetanolamina, glicina, metionina, goma guar, glutamato monosódico y sus combinaciones.

25 En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un portador o relleno. Los ejemplos ilustrativos de portadores o rellenos incluyen lactosa, maltodextrina, manitol, sorbitol, quitosano, ácido esteárico, goma xantana, goma guar y sus combinaciones.

30 En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un tensioactivo. Los ejemplos ilustrativos de tensioactivos incluyen d-alfa tocoferol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, docusato de sodio, behenato de glicerilo, monooleato de glicerilo, ácido láurico, hidroxiestearato de macrogol 15, alcohol miristílico, fosfolípidos, éteres de polioxietilentalquilo, ácido graso de polioxietilensorbitán ésteres, estearatos de polioxietileno, polioxiglicéridos, laurilsulfato de sodio, ésteres de sorbitán, succinato de polietilen(glicol) de vitamina E y sus combinaciones.

35 En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un segundo agente contra el cáncer. Los ejemplos ilustrativos de agentes antiaglomerantes incluyen fosfato de calcio (tribásico), hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, óxido de magnesio y sus combinaciones.

40 Otros excipientes que pueden usarse con las composiciones farmacéuticas incluyen, por ejemplo, albúmina, antioxidantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, polímeros bioabsorbibles, agentes quelantes, agentes de liberación controlada, diluyentes, agentes dispersantes, potenciadores de la disolución, agentes emulsionantes, agentes gelificantes, bases de ungüentos, potenciadores de penetración, conservantes, agentes solubilizantes, solventes, agentes estabilizantes, azúcares y sus combinaciones. Se describen ejemplos específicos de cada uno de estos agentes, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe y otros. (Eds.) 6ta Ed. (2009), The Pharmaceutical Press.

45 En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un solvente. En algunos aspectos, el solvente es una solución salina, como una solución salina isotónica estéril o una solución de dextrosa. En algunos aspectos, el solvente es agua para inyección.

50 En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas están en forma de partículas, como una micropartícula o una nanopartícula. Las micropartículas y las nanopartículas pueden formarse a partir de cualquier material adecuado, como un polímero o un lípido. En algunos aspectos, las micropartículas o nanopartículas son micelas, liposomas o polimerosomas.

55 En la presente descripción se proporcionan además formas de dosificación y composiciones farmacéuticas anhidras que comprenden una ABP, debido a que el agua puede facilitar la degradación de algunas ABP.

60 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación descritas en la presente descripción pueden prepararse mediante el uso de ingredientes anhidros o que contienen poca agua y condiciones de bajo contenido de agua o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferentemente anhidras si se espera un contacto sustancial con contenido de agua y/o humedad durante la fabricación, el empaque y/o el almacenamiento.

65 Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. En consecuencia, las composiciones anhidras pueden empaquetarse mediante el uso de materiales conocidos para evitar la exposición al agua de manera que puedan incluirse en los kits de formularios adecuados.

Los ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases tipo burbujas y paquetes de tira.

5.1. Formas farmacéuticas parenterales

En ciertas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción se formulan como formas de dosificación parenteral. Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a pacientes por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (que incluye inyección en bolo e infusiones), intramuscular, e intraarterial. Debido a que su administración típicamente evita las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas de dosificación parenterales son típicamente estériles o capaces de esterilizarse antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos (por ejemplo, liofilizados) listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenterales se conocen bien por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: Agua para inyección USP; vehículos acuosos, tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, dextrosa e inyección de cloruro de sodio, e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

Los excipientes que aumentan la solubilidad de uno o más de las ABP descritas en la presente descripción también pueden incorporarse en las formas farmacéuticas parenterales de la invención.

En algunas modalidades, la forma de dosificación parenteral se liofiliza. Ejemplos de formulaciones liofilizadas se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos núms. 6 67 958 y 6 171 586; y el documento WO 2006/044908.

6. Dosificación y formas de dosificación unitarias

En la terapéutica humana, el médico determinará la posología que considere más adecuada de acuerdo con un tratamiento preventivo o curativo y de acuerdo con la edad, el peso, el estado y demás factores propios del sujeto a tratar.

En ciertas modalidades, una composición proporcionada en la presente descripción es una composición farmacéutica o una forma de dosificación unitaria única. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria única proporcionadas en la presente descripción comprenden una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de una o más ABP profilácticas o terapéuticas.

La cantidad de ABP o composición que será eficaz en la prevención o tratamiento de un trastorno o uno o más síntomas del mismo variará con la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección, y la vía por la que se administra la ABP. La frecuencia y la dosificación también variarán de acuerdo con factores específicos para cada sujeto en dependencia de la terapia específica (por ejemplo, agentes terapéuticos o profilácticos) administrados, la gravedad del trastorno, enfermedad o afección, la vía de administración, así como la edad, el cuerpo, el peso, la respuesta y el historial médico anterior del sujeto. Las dosis efectivas pueden extrapolarse a partir de las curvas de dosis-respuesta derivadas de los sistemas de prueba del modelo animal o in vitro.

En ciertas modalidades, las dosis ilustrativas de una composición incluyen cantidades de miligramos o microgramos de compuesto de la ABP por kilogramo de peso del sujeto o muestra, (por ejemplo, aproximadamente 10 microgramo por kilogramo a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo, aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 25 miligramos por kilogramo, o aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 10 microgramos por kilogramo. En cierta modalidad, la dosificación de la ABP proporcionada en la presente descripción, en base al peso de la ABP, administrada para prevenir, tratar, controlar o mejorar un trastorno, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto, es de 0,1 mg/kg, 1 mg/ kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg o 15 mg/kg o más del peso corporal de un sujeto. Puede ser necesario usar dosis de ABP fuera de los intervalos descritos en la presente descripción en algunos casos, como será evidente para los expertos en la técnica. Además, se observa que el médico clínico o tratante sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del sujeto.

Pueden aplicarse diferentes cantidades terapéuticamente eficaces para diferentes enfermedades y afecciones, como sabrán fácilmente los expertos en la técnica. De manera similar, las cantidades suficientes para prevenir, controlar, tratar o mejorar tales trastornos, pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir, los efectos adversos asociados con las ABP proporcionadas en la presente descripción también se incluyen en las cantidades de dosificación y los programas de frecuencia de dosis proporcionados en la presente descripción. Además, cuando a

un sujeto se le administran dosis múltiples de una composición proporcionada en la presente descripción, no es necesario que todas las dosis sean iguales. Por ejemplo, la dosis administrada al sujeto puede aumentarse para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico de la composición o puede disminuirse para reducir uno o más efectos secundarios que experimenta un sujeto particular.

5 En ciertos ejemplos, el tratamiento o la prevención pueden iniciarse con una o más dosis de carga de una ABP o una composición proporcionada en la presente descripción, seguidas de una o más dosis de mantenimiento.

10 En ciertos ejemplos, puede administrarse una dosis de una ABP o una composición proporcionada en la presente descripción para lograr una concentración de estado estacionario del ABP en la sangre o el suero del sujeto. La concentración en estado estacionario puede determinarse mediante la medición de acuerdo con técnicas disponibles para los expertos o puede ser en base a las características físicas del sujeto, como la altura, el peso y la edad.

15 En ciertos ejemplos, la administración de la misma composición puede repetirse y las administraciones pueden separarse por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

20 Como se analiza con más detalle en otra parte de esta descripción, una ABP proporcionada en la presente descripción puede administrarse opcionalmente con uno o más agentes adicionales útiles para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno. La cantidad eficaz de tales agentes adicionales puede depender de la cantidad de ABP presente en la formulación, el tipo de trastorno o tratamiento y los otros factores conocidos en la técnica o descritos en la presente descripción.

25 7. Aplicaciones terapéuticas

Para aplicaciones terapéuticas, las ABP de la descripción se administran a un mamífero, generalmente un ser humano, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable, como las conocidas en la técnica y las discutidas anteriormente. Por ejemplo, las ABP de la descripción pueden administrarse a un ser humano por vía intravenosa como un bolo o por infusión continua durante un período de tiempo, por vía intramuscular, 30 intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intraarticular, intrasinovial, intratecal o intratumoral. Las ABP también se administran adecuadamente por vías peritumoral, intralesional o perilesional, para ejercer efectos terapéuticos locales, así como también efectos terapéuticos sistémicos. La ruta intraperitoneal puede ser particularmente útil, por ejemplo, en el tratamiento de tumores de ovario.

35 Las ABP proporcionadas en la presente descripción pueden ser útiles para el tratamiento de cualquier enfermedad o condición que involucre TIGIT. En algunos ejemplos, la enfermedad o afección es una enfermedad o afección que puede beneficiarse del tratamiento con un anti-ABP de TIGIT. En algunos ejemplos, la enfermedad o condición es un tumor. En algunos ejemplos, la enfermedad o condición es un trastorno de proliferación celular. En algunos ejemplos, la enfermedad o condición es un cáncer. En algunos ejemplos, la enfermedad o condición es una infección viral.

40 En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción se proporcionan para su uso como medicamento. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción se proporcionan para su uso en la fabricación o preparación de un medicamento. En algunas modalidades, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad o afección que puede beneficiarse de un anti-ABP de TIGIT. En algunas modalidades, la enfermedad o condición es un tumor. En algunas modalidades, la enfermedad o condición es trastorno proliferativo celular. En algunas modalidades, la enfermedad o condición es un cáncer. En algunas modalidades, la enfermedad o condición es una infección viral.

50 Cualquier cáncer adecuado puede tratarse con las ABP proporcionadas en la presente descripción. Los cánceres adecuados ilustrativos incluyen, por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (AML), carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma, carcinoma de células basales, tumor cerebral, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de mama, tumor bronquial, carcinoma de origen primario desconocido, tumor cardíaco, cáncer de cuello uterino, cordoma, cáncer de colon, 55 cáncer colorrectal, craneofaringioma, carcinoma ductal, tumor embrionario, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesieneuroblastoma, histiocitoma fibroso, sarcoma de Ewing, cáncer de ojo, tumor de células germinales, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, histiocitosis, linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, tumor de células de los islotes, 60 Sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobulillar in situ, cáncer de pulmón, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico con carcinoma de línea media primario oculto que afecta el genNUT, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, cáncer de cavidad nasal y seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, 65 cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, ovario cáncer, cáncer de páncreas,

papilomatosis, paraganglioma, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitomas, tumor hipofisario, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal y de uréter, retinoblastoma, tumor rabdoide, cáncer de glándulas salivales, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, tumor de la médula espinal, cáncer de estómago, linfoma de células T, tumor teratoide, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y timo carcinoma, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, cáncer de vagina, cáncer de vulva y tumor de Wilms.

Cualquier virus adecuado puede tratarse con las ABP proporcionadas en la presente descripción. Los virus adecuados ilustrativos incluyen, por ejemplo, virus adenoasociados, virus Aichi, lyssavirus del murciélago australiano, poliomavirus BK, virus Banna, virus del bosque Barmah, virus Bunyamwera, virus Bunyavirus La Crosse, fiebre con raquetas de nieve Bunyavirus, herpesvirus Cercopithecine, virus Chandipura, virus Chikungunya, Cosavirus A, virus de la viruela bovina, Coxsackievirus, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus del dengue, virus Dhori, virus Dugbe, virus Duvenhage, virus de la encefalitis equina del este, ébolavirus, echovirus, virus de la encefalomiocarditis, virus de Epstein-Barr, lyssavirus del murciélago europeo, virus GB C/virus de la hepatitis G, virus Hantaan, virus Hendra, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis E, virus de la hepatitis delta, virus de la viruela equina, adenovirus humano, astrovirus humano, coronavirus humano, citomegalovirus humano, enterovirus humano, virus del herpes humano 1, virus del herpes humano 2, virus del herpes humano 6, virus del herpes humano 7, virus del herpes humano 8, virus de la inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano 1, virus del papiloma humano 2, virus del papiloma humano, parainfluenza humana, parvovirus humano B19, virus sincitial respiratorio humano, rinovirus humano, coronavirus del SARS humano, spumaretrovirus humano, virus linfotrópico T humano, torovirus humano, virus de la influenza A, virus de la influenza B, virus de la influenza C, Virus Isfahan, poliomavirus JC, virus de la encefalitis japonesa, arenavirus Junin, poliomavirus KI, virus Kunjin, virus del murciélago de Lagos, marburgvirus del lago Victoria, virus Langat, virus Lassa, virus Lordsdale, virus Louping ill, virus de la coriomeningitis linfocítica, virus Machupo, virus Mayaro, MERS coronavirus, virus del sarampión, virus de la encefalomiocarditis de Mengo, poliomavirus de células de Merkel, virus de Mokola, virus del molusco contagioso, virus de la viruela del mono, virus de las paperas, virus de la encefalitis del valle de Murray, virus de Nueva York, virus de Nipah, virus de Norwalk, virus de O'nyong-nyong, virus de Orf virus Oropouche, virus Pichinde, poliovirus, flebovirus Punta toro, virus Puumala, virus de la rabia, virus de la fiebre del Valle del Rift, rosavirus A, virus del río Ross, rotavirus A, rotavirus B, rotavirus C, virus de la rubéola, virus de Sagiyama, salivirus A, virus de la fiebre del flebotomo, virus de Sicilia, virus de Sapporo, virus del bosque de Semliki, virus de Seúl, virus de la espuma de los simios, virus de los simios 5, virus de Sindbis, virus de Southampton, virus de la encefalitis de Louis, virus powassan transmitido por garrapatas, virus torque teno, virus Toscana, virus Uukuniemi, virus vaccinia, virus de la varicela zoster, virus variola, virus de la encefalitis equina venezolana, virus de la estomatitis vesicular, virus de la encefalitis equina occidental, poliomavirus WU, virus del Nilo Occidental, virus del tumor del mono Yaba, virus de la enfermedad similar a Yaba, virus de la fiebre amarilla y virus del Zika.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para antagonizar TIGIT en una célula diana de un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto. En algunos ejemplos, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente descripción da como resultado una mayor secreción de IL-2, LT- α , IL-6, TNF, GM-CSF, IFN γ o sus combinaciones por parte de una célula diana.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para aumentar la proliferación, supervivencia y/o función de una célula T efectora en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto. En algunos ejemplos, la célula T efectora es una célula T efectora CD4+. En algunos ejemplos, la célula T efectora es una célula T efectora CD8+.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para anular la supresión de un linfocito T efector por un linfocito T regulador en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto. En algunos ejemplos, la célula T reguladora es una célula T reguladora CD4+CD25+Foxp3+. En algunos ejemplos, la célula T reguladora es una célula T reguladora CD8+CD25+.

En algunos ejemplos, se proporciona en la presente descripción un método para aumentar la actividad de una célula asesina natural (NK) o T asesina natural (NKT) en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método que retrasa la aparición de un tumor en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para prevenir la aparición de un tumor en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto.

5 En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para retrasar la aparición de un cáncer en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto.

10 En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para prevenir la aparición de un cáncer en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto.

15 En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para reducir el tamaño de un tumor en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto.

20 En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para reducir el número de metástasis en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto.

25 En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para retrasar la aparición de una infección viral en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto.

En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para prevenir la aparición de una infección viral en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto.

30 En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para reducir el título viral de un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto.

35 En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para eliminar un virus de un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto.

40 En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para extender el período de supervivencia global, el tiempo medio de supervivencia o la supervivencia libre de progresión en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto.

45 En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para tratar a un sujeto que se ha vuelto resistente a un estándar de tratamiento terapéutico mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en la presente descripción al sujeto. En algunos ejemplos, el tratamiento estándar al que el sujeto se ha vuelto resistente es un inhibidor de PD-1. En otros ejemplos, el tratamiento estándar al que el sujeto se ha vuelto resistente es un inhibidor de PD-L1. En otros ejemplos, el tratamiento estándar al que el sujeto se ha vuelto resistente es un inhibidor de CTLA-4.

50 8. Terapias de combinación

55 En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción es para uso con al menos un agente terapéutico adicional. Cualquier agente terapéutico adicional adecuado puede administrarse con una ABP proporcionada en la presente descripción. En algunos aspectos, el agente terapéutico adicional se selecciona de radiación, un agente citotóxico, un agente quimioterapéutico, un agente citostático, un agente antihormonal, un inhibidor de EGFR, un agente inmunoestimulador, un agente antiangiogénico y sus combinaciones.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional comprende un agente inmunoestimulador.

60 En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es un agente que bloquea la señalización de un receptor inhibidor de una célula inmunitaria, o un ligando del mismo. En algunos aspectos, el receptor inhibidor o ligando se selecciona de CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3, Tim3, TIGIT, neuritina, BTLA, KIR y sus combinaciones. En algunos aspectos, el agente se selecciona de un anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, pembrolizumab o nivolumab) y un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab), un anticuerpo anti-CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab), y sus combinaciones. En algunos aspectos, el agente es pembrolizumab. En algunos aspectos, el agente es nivolumab. En algunos aspectos, el agente es atezolizumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1. En algunos aspectos, el agente terapéutico adicional que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 se selecciona de un anticuerpo, un peptidomimético y una molécula pequeña. En algunos aspectos, el agente terapéutico adicional que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 se selecciona de pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559, sulfamonometoxina 1 y sulfametizol 2. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 es cualquier agente terapéutico conocido en la técnica que tenga tal actividad, por ejemplo, como se describió en Weinmann y otros, Chem Med Chem, 2016, 14:1576 (DOI: 10.1002/cmdc.201500566). En algunas modalidades, el agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 se formula en la misma composición farmacéutica que una ABP proporcionada en la presente descripción. En algunas modalidades, el agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 se formula en una composición farmacéutica diferente de una ABP proporcionada en la presente descripción. En algunas modalidades, el agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 se administra antes de la administración de una ABP proporcionada en la presente descripción. En algunas modalidades, el agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 se administra después de la administración de una ABP proporcionada en la presente descripción. En algunas modalidades, el agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 se administra al mismo tiempo que una ABP proporcionada en la presente descripción, pero el agente y la ABP se administran en composiciones farmacéuticas separadas.

En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es un agonista de un receptor coestimulador de una célula inmunitaria. En algunos aspectos, el receptor coestimulador se selecciona de OX40, ICOS, CD27, CD28, 4-1BB o CD40. En algunas modalidades, el agonista es un anticuerpo.

En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es una citocina. En algunos aspectos, la citocina se selecciona de IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 y sus combinaciones.

En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es un virus oncolítico. En algunos aspectos, el virus oncolítico se selecciona de un virus del herpes simple, un virus de la estomatitis vesicular, un adenovirus, un virus de la enfermedad de Newcastle, un virus vaccinia y un virus maraba.

En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es una célula T con un receptor de antígeno quimérico (célula CAR-T). En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es un anticuerpo dirigido contra células T biespecífico o multiespecífico. En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es un anticuerpo anti-TGF- β . En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es una trampa de TGF- β .

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra un antígeno tumoral. Cualquier antígeno adecuado puede ser la diana de la vacuna, siempre que esté presente en un tumor tratado mediante los métodos proporcionados en la presente descripción. En algunos aspectos, el antígeno tumoral es un antígeno tumoral que se sobreexpresa en comparación con sus niveles de expresión en tejido normal. En algunos aspectos, el antígeno tumoral se selecciona de antígeno testicular de cáncer, antígeno de diferenciación, NY-ESO-1, MAGE-A1, MART y sus combinaciones.

Otros ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen un taxano (por ejemplo, paclitaxel o docetaxel); un agente de platino (por ejemplo, carboplatino, oxaliplatino y/o cisplatino); un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, irinotecán, topotecán, etopósido y/o mitoxantrona); ácido folínico (por ejemplo, leucovorina); o un inhibidor metabólico de nucleósidos (por ejemplo, fluorouracilo, capecitabina y/o gemcitabina). En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es ácido folínico, 5-fluorouracilo y/o oxaliplatino. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es 5-fluorouracilo e irinotecán. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente de taxano y de platino. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es paclitaxel y carboplatino. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es pemetrexato. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico dirigido tal como un agente dirigido contra EGFR, RAF o MEK.

El agente terapéutico adicional puede administrarse por cualquier medio adecuado. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción y el agente terapéutico adicional se incluyen en la misma composición farmacéutica. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción y el agente terapéutico adicional se incluyen en diferentes composiciones farmacéuticas.

En modalidades en las que una ABP proporcionada en la presente descripción y el agente terapéutico adicional se incluyen en diferentes composiciones farmacéuticas, la administración de la ABP puede ocurrir antes, simultáneamente y/o después de la administración del agente terapéutico adicional. En algunos ejemplos, la administración de una ABP proporcionada en la presente descripción y el agente terapéutico adicional se producen con una diferencia de aproximadamente un mes. En algunos ejemplos, la administración de una ABP proporcionada en la presente descripción y el agente terapéutico adicional se producen con una diferencia de aproximadamente una semana. En algunos ejemplos, la administración de una ABP proporcionada en la presente descripción y el agente terapéutico adicional se producen con aproximadamente un día de diferencia. En algunos ejemplos, la administración de una ABP proporcionada en la presente descripción y el agente terapéutico adicional se producen con una diferencia de aproximadamente doce horas. En algunos ejemplos, la administración de una ABP

proporcionada en la presente descripción y el agente terapéutico adicional se producen con una diferencia de aproximadamente una hora.

9. Métodos de diagnóstico

5 También se proporcionan métodos para detectar la presencia de TIGIT en células de un sujeto. Tales métodos pueden usarse, por ejemplo, para predecir y evaluar la respuesta al tratamiento con una ABP proporcionada en la presente descripción.

10 En algunos ejemplos, se obtiene una muestra de sangre de un sujeto y se determina la fracción de células que expresan TIGIT. En algunos ejemplos, se determina la cantidad relativa de TIGIT expresada por tales células. La fracción de células que expresan TIGIT y la cantidad relativa de TIGIT expresada por tales células pueden determinarse mediante cualquier método adecuado. En algunos ejemplos, se usa la citometría de flujo para realizar tales mediciones. En algunos ejemplos, se usa la clasificación de células asistida por fluorescencia (FACS) para
15 realizar tal medición. Véase Li y otros, J. Autoimmunity, 2003, 21:83-92 para métodos de evaluación de la expresión de TIGIT en sangre periférica.

10. Kits

20 También se proporcionan kits que comprenden las ABP proporcionadas en la presente descripción. Los kits pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de una enfermedad o trastorno, como se describió en la presente descripción.

25 En algunas modalidades, el kit comprende un recipiente y una etiqueta o prospecto en o asociado con el recipiente. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y bolsas de solución IV. Los recipientes pueden formarse a partir de una variedad de materiales, tales como el vidrio o el plástico. El recipiente contiene una composición que es por sí misma, o cuando se combina con otra composición, eficaz para tratar, prevenir y/o diagnosticar una enfermedad o trastorno. El recipiente puede tener un puerto de acceso estéril. Por ejemplo, si el recipiente es una bolsa de solución intravenosa o un vial, puede tener un puerto que se pueda perforar con una
30 aguja. Al menos un agente activo en la composición es una ABP proporcionada en la presente descripción. La etiqueta o prospecto indica que la composición se usa para tratar la afección de elección.

35 En algunas modalidades, el kit comprende (a) un primer recipiente con una primera composición contenida en el mismo, en donde la primera composición comprende una ABP proporcionada en la presente descripción; y (b) un segundo recipiente con una segunda composición contenida en él, en donde la segunda composición comprende un agente terapéutico adicional. El kit en esta modalidad de la invención puede comprender además un prospecto que indica que las composiciones pueden usarse para tratar una condición particular.

40 Alternativa o adicionalmente, el kit puede comprender además un segundo (o tercer) recipiente que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, el excipiente es un tampón. El kit puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, que incluyen otros filtros, agujas, y jeringas.

11. Otros ejemplos ilustrativos

45 Los ejemplos proporcionados más abajo no son limitativos y se proporcionan a modo de ilustración de ciertos ejemplos de la descripción, además de los descritos a lo largo de esta descripción.

50 Ejemplo 1: Una proteína de unión a antígeno que se une específicamente a un TIGIT humano (hTIGIT) y es capaz de al menos uno de los siguientes: a) inhibir la unión de hTIGIT a CD155 y CD112; b) aumentar la función de las células T efectoras; c) aumentar la función de las células asesinas naturales (NK); d) disminuir el número de células T reguladoras en tejidos o en circulación; e) suprimir una actividad de células T reguladoras o de células T reguladoras; f) inhibir la asociación de TIGIT y CD226; y no se une específicamente a Nectin-4 (también conocido como receptor similar al poliovirus 4, PVRL4).

55 Ejemplo 2: La proteína de unión a antígeno del Ejemplo 1, en donde la proteína de unión a antígeno tiene una o más de las siguientes características: a) es un anticuerpo monoclonal; b) es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico; c) es un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo multiespecífico, un diacuerpo o un anticuerpo multivalente; d) es del tipo IgG1, IgG2, IgG3, del tipo IgG4 o del isotipo IgG4 con una sustitución S228P; e) es un fragmento de anticuerpo de unión a antígeno; f) es un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂ o un fragmento Fv; g) es un anticuerpo de cadena única, un anticuerpo de dominio único o un nanocuerpo.

60 Ejemplo 3: Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un anticuerpo que se une a hTIGIT y: (a) aumenta la inmunidad mediada por células; (b) aumenta la actividad de las células T; (c) aumenta la actividad de las células T citolíticas (CTL); (d) aumenta la actividad de las células asesinas naturales (NK); (e) es un

antagonista de la señalización mediada por TIGIT; (f) inhibe la señalización TIGIT; (g) inhibe o bloquea la interacción entre PVR y TIGIT; (h) inhibe o bloquea la interacción de TIGIT y el ligando CD155 y/o CD112; pero no inhibe la interacción entre PVR y CD226.

5 Ejemplo 4: Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión a antígeno del Ejemplo 1 o el Ejemplo 2.

Ejemplo 5: La composición farmacéutica del Ejemplo 4, que comprende además una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-PD-1.

10 Ejemplo 6: La proteína de unión a antígeno del Ejemplo 1, en donde la proteína de unión a antígeno tiene una o más de las siguientes características: a) se une a un polipéptido TIGIT humano o una variante del mismo, o como se proporciona de cualquier otra manera en la presente descripción con una KD de menos de aproximadamente 20 nM; o b) se une a un polipéptido TIGIT de mono cynomolgus (también "cynomolgus" o "cino") o una variante del mismo, o como se proporciona de cualquier otra manera en la presente descripción, con un KD de menos de aproximadamente 200 nM; c) se une a un polipéptido TIGIT murino o una variante del mismo, o como se proporciona de cualquier otra manera en la presente descripción, con una KD de menos de aproximadamente 200 nM; o d) una combinación de al menos 2 de a), b) y c).

20 Ejemplo 7: Una proteína de unión a antígeno que compite o es capaz de competir por la unión a TIGIT humana con una proteína de unión a antígeno de referencia, en donde la proteína de unión a antígeno de referencia es la proteína de unión a antígeno del Ejemplo 1.

25 Ejemplo 8: La proteína de unión a antígeno del Ejemplo 7, en donde la proteína de unión a antígeno y el anticuerpo de referencia compiten de forma cruzada o son capaces de competir de forma cruzada para unirse a una TIGIT humana.

30 Ejemplo 9: La proteína de unión a antígeno del Ejemplo 1, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende una región o fragmento constante de cadena pesada humana o una variante de la misma, en donde la variante de región constante comprende hasta 20 sustituciones de aminoácidos modificadas conservativamente.

Ejemplo 10: La proteína de unión a antígeno del Ejemplo 1, que compite o es capaz de competir por la unión a TIGIT humana con una proteína CD155 y/o una proteína CD112.

35 Ejemplo 11: La proteína de unión a antígeno del Ejemplo 1, que es capaz de antagonizar la señalización de TIGIT de una manera específica de células T.

40 Ejemplo 12: Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a TIGIT humana (hTIGIT), que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 48-62, una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de SEQ ID NO:36-47 y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de SEQ ID NO:29-35; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de SEQ ID NO:70-72, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de SEQ ID NO:67-69 y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de SEQ ID NO:63-66.

45 Ejemplo 13: Un ácido nucleico aislado que codifica una proteína de unión a antígeno de acuerdo con el Ejemplo 1.

Ejemplo 14: Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de acuerdo con el Ejemplo 13.

50 Ejemplo 15: Una célula huésped procariótica o eucariótica que comprende un vector del Ejemplo 14.

Ejemplo 16: Un método para la producción de una proteína recombinante que comprende las etapas de expresar un ácido nucleico de acuerdo con el Ejemplo 13 en una célula huésped procariota o eucariota y recuperar tal proteína de tal célula o del sobrenadante del cultivo celular.

55 Ejemplo 17: Un método para el tratamiento de un sujeto que padece cáncer o una enfermedad inflamatoria, que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la proteína de unión a antígeno del Ejemplo 1.

Ejemplo 18: El método del Ejemplo 17, en donde el cáncer es un cáncer sólido.

60 Ejemplo 19: El método del Ejemplo 17, en donde el cáncer es un cáncer hematológico.

65 Ejemplo 20: Un método para modular la función del sistema inmunitario en un sujeto humano que lo necesite, que comprende la etapa de poner en contacto una población de células T del sujeto humano con una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la proteína de unión a antígeno del Ejemplo 1, en condiciones de manera que el sistema inmune es modulado.

Ejemplo 21: Un método para inducir o potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión a antígeno o un anticuerpo biespecífico o una proteína de unión a antígeno complejante, de cualquiera de los ejemplos anteriores, en donde la respuesta inmunitaria se genera contra un antígeno tumoral.

Ejemplo 22: El método del Ejemplo 21, en donde la proteína de unión a antígeno, el anticuerpo biespecífico o la proteína de unión a antígeno complejante se administran en una cantidad suficiente para lograr uno o más de los siguientes en el sujeto: a) reducir la supresión de la actividad de las células T reguladoras del efector T células; b) disminuir los niveles de células T reguladoras; c) activar células T efectoras; d) inducir o potenciar la proliferación de células T efectoras; e) inhibir el crecimiento tumoral; y f) inducir la regresión del tumor.

Ejemplo 23: El método del Ejemplo 22, en donde el método comprende además uno o más de los siguientes a) administrar quimioterapia; b) administrar radioterapia; o c) administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Ejemplo 24: El método del Ejemplo 23, en donde el agente terapéutico adicional comprende un agente inmunoestimulador.

Ejemplo 25: El método del Ejemplo 24, en donde el agente inmunoestimulador comprende un antagonista de un receptor inhibidor de una célula inmunitaria.

Ejemplo 26: El método del Ejemplo 25, en donde el receptor inhibidor es CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, neuritina, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R o un KIR.

Ejemplo 27: El método del Ejemplo 24, en donde el agente inmunoestimulador comprende un agonista del receptor coestimulador de una célula inmunitaria.

Ejemplo 28: El método del Ejemplo 27, en donde el receptor coestimulador es el ligando OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o CD83.

Ejemplo 29: El método del Ejemplo 24, en donde el agente inmunoestimulador comprende una citocina.

Ejemplo 30: El método del Ejemplo 29, en donde la citocina es IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15 o IL-21.

Ejemplo 31: El método del Ejemplo 24, en donde el agente inmunoestimulador comprende un virus oncolítico.

Ejemplo 32: El método del Ejemplo 31, en donde el virus oncolítico es un virus Herpes simplex, un virus de estomatitis vesicular, un adenovirus, un virus de la enfermedad de Newcastle, un virus vaccinia o un virus maraba.

Ejemplo 33: El método del Ejemplo 24, en donde el agente inmunoestimulador comprende una célula T modificada con antígeno quimérico.

Ejemplo 34: El método del Ejemplo 24, en donde el agente inmunoestimulador comprende un anticuerpo dirigido contra células T biespecífico o multiespecífico.

Ejemplo 35: El método del Ejemplo 23, en donde el agente terapéutico adicional comprende un anticuerpo anti-TGF-beta o una trampa para el receptor de TGFβ.

Ejemplo 36: El método de cualquiera de los Ejemplos 20-35, en donde la administración de la composición farmacéutica da como resultado la inducción o potenciación de la proliferación de una célula T efectora, o la modulación de I-κB y/o NF-κB en la célula T, o la modulación de la actividad TIGIT en la célula T, o la señalización inducida por el receptor de la célula T en una célula T efectora, o sus combinaciones.

Ejemplo 37: Un método de cribado de compuestos de prueba que comprende una proteína de unión a antígeno del Ejemplo 1 que es capaz de inhibir la interacción de un ligando TIGIT con TIGIT, que comprende las etapas de: poner en contacto una muestra que contiene un ligando TIGIT y TIGIT con el compuesto; y determinar si la interacción de un ligando de TIGIT con TIGIT en la muestra disminuye con relación a la interacción de un ligando de TIGIT con TIGIT en una muestra que no ha entrado en contacto con el compuesto, de manera que una disminución en la interacción de un ligando de TIGIT con TIGIT en la muestra en contacto con el compuesto identifica el compuesto como uno que inhibe la interacción de un ligando TIGIT con TIGIT.

Ejemplo 38: La proteína de unión a antígeno del Ejemplo 1, que es capaz de inhibir la fosforilación del dominio ITIM del polipéptido TIGIT.

- Ejemplo 1A: Una proteína de unión a antígeno (ABP) aislada que se une específicamente a TIGIT, en donde el anticuerpo: (a) compete por unirse a TIGIT con un anticuerpo seleccionado de MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 o MAB21, cada uno como se proporciona en la Tabla 5 de esta descripción; (b) inhibe la unión de CD155 a TIGIT; (c) inhibe la unión de CD112 a TIGIT; (d) inhibe la asociación de CD226 con TIGIT; (e) activa una célula T efectora o una célula NK; (f) disminuye el número de células T reguladoras en un tejido o en circulación; (g) inhibe la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora; (h) no se une específicamente a ninguno de PVRL1, PVRL2, PVRL3 o PVRL4; o (i) es capaz de cualquier combinación de (a) - (h).
- 10 Ejemplo 2A: La ABP del Ejemplo 1A, en donde la ABP comprende una CDR-H3 de una región VH seleccionada de las SEQ ID NO: 4-24, o una CDR-H3 que tiene al menos aproximadamente un 80 % de identidad con una CDR-H3 de una región VH seleccionada de las SEQ ID NO: 4-24.
- 15 Ejemplo 3A: La ABP del Ejemplo 2A, en donde la CDR-H3 se identifica de acuerdo con los esquemas de numeración de Kabat, Chothia o IMGT.
- Ejemplo 4A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 2A-3A, en donde la CDR-H3 se selecciona de las SEQ ID NO: 29-35.
- 20 Ejemplo 5A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-4A, en donde la ABP comprende una CDR-H2 de una región VH seleccionada de las SEQ ID NO: 4-24, o una CDR-H2 que tiene al menos aproximadamente un 80 % de identidad con una CDR-H2 de una región VH seleccionada de las SEQ ID NO: 4-24
- 25 Ejemplo 6A: La ABP del Ejemplo 5A, en donde la CDR-H2 se identifica de acuerdo con los esquemas de numeración de Kabat, Chothia o IMGT.
- Ejemplo 7A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 5A-6A, en donde la CDR-H2 se selecciona de las SEQ ID NO: 36-47.
- 30 Ejemplo 8A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-7A, en donde la ABP comprende una CDR-H1 de una región VH seleccionada de las SEQ ID NO: 4-24, o una CDR-H1 que tiene al menos aproximadamente un 80 % de identidad con una CDR-H1 de una región VH seleccionada de las SEQ ID NO: 4-24
- 35 Ejemplo 9A: La ABP del Ejemplo 8A, en donde la CDR-H1 se identifica de acuerdo con los esquemas de numeración Kabat, Chothia, Kabat más Chothia o IMGT.
- Ejemplo 10A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 8A-9A, en donde la CDR-H1 se selecciona de las SEQ ID NO: 48-54 y 58-62.
- 40 Ejemplo 11A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-10A, en donde la ABP comprende una CDR-L3 de una región VL seleccionada de las SEQ ID NO: 25-28, o una CDR-L3 que tenga al menos un 80 % de identidad con una CDR-L3 de una región VL seleccionada de las SEQ ID NO: 25-28.
- 45 Ejemplo 12A: La ABP del Ejemplo 11A, en donde la CDR-L3 se identifica de acuerdo con los esquemas de numeración de Kabat, Chothia o IMGT.
- Ejemplo 13A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 11A-12A, en donde la CDR-L3 se selecciona de las SEQ ID NO: 63-66.
- 50 Ejemplo 14A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-13A, en donde la ABP comprende una CDR-L2 de una región VL seleccionada de las SEQ ID NO: 25-28, o una CDR-L2 que tiene al menos un 80 % de identidad con una CDR-L2 de una región VL seleccionada de las SEQ ID NO: 25-28.
- 55 Ejemplo 15A: La ABP del ejemplo 14A, en donde la CDR-L2 se identifica de acuerdo con los esquemas de numeración de Kabat, Chothia o IMGT.
- Ejemplo 16A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 14A-15A, en donde la CDR-L2 se selecciona de las SEQ ID NO: 67-69.
- 60 Ejemplo 17A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-16A, en donde la ABP comprende una CDR-L1 de una región VL seleccionada de las SEQ ID NO: 25-28, o una CDR-L1 que tiene al menos aproximadamente un 80 % de identidad con una CDR-L1 de una región VL seleccionada de las SEQ ID NO: 25-28.
- 65 Ejemplo 18A: La ABP del ejemplo 17A, en donde la CDR-L1 se identifica de acuerdo con los esquemas de numeración de Kabat, Chothia o IMGT.

- Ejemplo 19A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 17A-18A, en donde la CDR-L1 se selecciona de las SEQ ID NO: 70-72.
- 5 Ejemplo 20A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-19A, en donde el ABP comprende un región VH seleccionada de las SEQ ID NO: 4-24.
- Ejemplo 21A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-20A, en donde el ABP comprende un región VL seleccionada de las SEQ ID NO: 25-28.
- 10 Ejemplo 22A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-21A, en donde la TIGIT se selecciona de la hTIGIT (SEQ ID NO:1), la cTIGIT (SEQ ID NO:2) y la mTIGIT (SEQ ID NO:3 o 138).
- Ejemplo 23A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-22A, en donde el ABP comprende un anticuerpo.
- 15 Ejemplo 24A: La ABP del Ejemplo 23A, en donde el anticuerpo comprende una VH y VL emparejado como se proporciona para un anticuerpo seleccionado de MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 o MAB21, cada uno como se proporciona en la Tabla 5 de esta descripción.
- 20 Ejemplo 25A: La ABP del Ejemplo 24A, en donde la ABP es un anticuerpo seleccionado de MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 o MAB21, cada uno como se proporciona en la Tabla 5 de esta descripción.
- 25 Ejemplo 26A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 23A-25A, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
- Ejemplo 27A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 23A-26A, en donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico, humanizado o humano.
- 30 Ejemplo 28A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-27A, en donde la ABP es multispecífica.
- Ejemplo 29A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-28A, en donde la ABP comprende un fragmento de anticuerpo.
- 35 Ejemplo 30A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-29A, en donde la ABP comprende una estructura alternativa.
- Ejemplo 31A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-30A, en donde la ABP comprende una región constante de inmunoglobulina.
- 40 Ejemplo 32A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-31A, en donde la ABP comprende un anticuerpo seleccionado de una IgA, una IgD, una IgE, una IgG o una IgM.
- Ejemplo 33A: La ABP del Ejemplo 32A, en donde la ABP comprende una IgG seleccionada de una IgG4, una IgG1, una IgG2 o una IgG3.
- 45 Ejemplo 34A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-33A, en donde la ABP se une a hTIGIT (SEQ ID NO:1) con una afinidad de menos de aproximadamente 20 nM.
- 50 Ejemplo 35A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-34A, en donde la ABP se une a cTIGIT (SEQ ID NO:2) con una afinidad de menos de aproximadamente 200 nM.
- Ejemplo 36A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-35A, en donde la ABP se une a mTIGIT (SEQ ID NO:3 o 138) con una afinidad de menos de aproximadamente 200 nM.
- 55 Ejemplo 37A: Un polinucleótido aislado que codifica una ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-36A, una VH o VL del mismo, o una porción de unión a antígeno del mismo.
- Ejemplo 38A: Un vector que comprende el polinucleótido del Ejemplo 37A.
- 60 Ejemplo 39A: Una célula huésped que comprende el vector del Ejemplo 38A.
- Ejemplo 40A: Un método para producir una ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-36A, que comprende expresar la ABP en la célula huésped del Ejemplo 39A y aislar la ABP expresada.
- 65 Ejemplo 41A: Una composición farmacéutica que comprende una ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-36A.

- 5 Ejemplo 42A: La composición farmacéutica del Ejemplo 41A, en donde la cantidad de ABP en la composición farmacéutica es suficiente para (a) aumentar la actividad de las células T efectoras; (b) aumentar la actividad de las células T citolíticas; (c) aumentar la actividad de las células NK; (d) inhibir la señalización mediada por TIGIT; (e) inhibir o bloquear la unión de CD155 y/o CD112 a TIGIT; o (f) cualquier combinación de (a) - (e), en un sujeto.
- 10 Ejemplo 43A: La composición farmacéutica de cualquiera de los Ejemplos 41A-42A, que comprende además un anticuerpo que antagoniza PD-1.
- Ejemplo 44A: Un método para tratar o prevenir una enfermedad o condición en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-36A o una composición farmacéutica de cualquiera de los Ejemplos 41A-43A.
- Ejemplo 45A: El método del Ejemplo 44A, en donde la enfermedad o afección es un cáncer o una infección viral.
- 15 Ejemplo 46A: Un método para modular una respuesta inmunitaria en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una ABP o cualquiera de los Ejemplos 1A-36A o una composición farmacéutica de cualquiera de los Ejemplos 41A-43A.
- 20 Ejemplo 47A: El método de cualquiera de los Ejemplos 44A-46A, que comprende además administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales al sujeto.
- Ejemplo 48A: El método del Ejemplo 47A, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona de un anticuerpo antagonista de PD-1, una quimioterapia, un agente inmunoestimulador y radiación.
- 25 Ejemplo 49A: El método de los Ejemplos 47A, en donde el agente terapéutico adicional es un agente inmunoestimulador que bloquea la señalización de un receptor inhibidor de una célula inmunitaria o un ligando del mismo.
- 30 Ejemplo 50A: El método del Ejemplo 49A, en donde el receptor inhibidor o ligando del mismo se selecciona de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, neuritina, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR y sus combinaciones.
- Ejemplo 51A: El método del Ejemplo 48A, en donde el agente terapéutico adicional es un agente inmunoestimulador que es un agonista de un receptor estimulador de una célula inmunitaria.
- 35 Ejemplo 52A: El método del Ejemplo 51A, en donde el receptor estimulante de una célula inmunitaria se selecciona de OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKP80, CD160, B7-H3, ligando CD83 y sus combinaciones.
- 40 Ejemplo 53A: El método del Ejemplo 48A, en donde el agente terapéutico adicional es un agente inmunoestimulador que es una citocina.
- Ejemplo 54A: El método del Ejemplo 53A, en donde la citocina se selecciona de IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 y sus combinaciones.
- 45 Ejemplo 55A: El método del Ejemplo 48A, en donde el agente terapéutico adicional es un agente inmunoestimulador que es un virus oncolítico.
- 50 Ejemplo 56A: El método del Ejemplo 55A, en donde el virus oncolítico se selecciona de virus del herpes simple, virus de la estomatitis vesicular, adenovirus, virus de la enfermedad de Newcastle, virus vaccinia, virus maraba y sus combinaciones.
- Ejemplo 57A: El método del Ejemplo 48A, en donde el agente inmunoestimulador comprende una célula T que expresa un receptor de antígeno quimérico.
- 55 Ejemplo 58A: El método del Ejemplo 48A, en donde el agente inmunoestimulador comprende un anticuerpo dirigido contra células T biespecífico o multiespecífico.
- Ejemplo 59A: El método del Ejemplo 48A, en donde el agente inmunoestimulador comprende un anticuerpo anti-TGF- β , una trampa TGF- β o sus combinaciones.
- 60 Ejemplo 60A: El método del Ejemplo 48A, en donde el agente inmunoestimulador comprende una vacuna contra un antígeno asociado al cáncer.
- 65 Ejemplo 61A: Un método de cribado de ABP capaz de inhibir la interacción de un ligando de TIGIT con TIGIT, que comprende (a) poner en contacto una muestra que comprende un ligando de TIGIT y TIGIT con una ABP de

cualquiera de los Ejemplos 1A-36A, y (b) determinar si la unión del ligando de TIGIT a TIGIT disminuye en presencia de ABP, en comparación con la unión del ligando de TIGIT a TIGIT en ausencia de ABP.

EJEMPLOS

Los siguientes son ejemplos de métodos y composiciones de la invención. Se entiende que otras varias modalidades pueden ponerse en práctica, dada la descripción general proporcionada en la presente descripción.

Ejemplo 1: Selección de proteínas de unión a antígeno de TIGIT

Las ABP de TIGIT se seleccionaron de una biblioteca sintética de anticuerpos humanos expresados y mostrados en la superficie de las células de levadura en formato IgG, como se describe generalmente, por ejemplo, en los documentos WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; y en Xu y otros, Protein Eng. Des. Sel., 2013, 26:663-670, y más específicamente como se proporciona más abajo. Las secuencias y características de las ABP aisladas de la biblioteca recombinante se proporcionan en la Tabla 5.

Ocho bibliotecas de levaduras sintéticas humanas vírgenes, cada una de diversidad ~109 se propagaron como se describió en los documentos WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; y en Xu y otros, Protein Eng. Des. Sel., 2013, 26:663-670. Para las dos primeras rondas de selección, se realizó una técnica de clasificación de perlas magnéticas que utiliza el sistema Miltenyi MACS®, como se describió en Siegel y otros, J. Immunol. Meth., 2004, 286:141-153. Brevemente, las células de levadura (~1010 células/biblioteca) se incubaron con antígeno TIGIT-Fc biotinilado en tampón de lavado FACS (solución salina tamponada con fosfato (PBS)/albúmina sérica bovina al 0,1 % (BSA)). Después de lavar una vez con 50 ml de tampón de lavado enfriado con hielo, el sedimento celular se resuspendió en 40 ml de tampón de lavado y se añadieron 500 µl de MicroBeads™ (Miltenyi Biotec) de estreptavidina a la levadura y se incubaron durante 15 min a 4°C. A continuación, la levadura se sedimentó, se resuspendió en 5 ml de tampón de lavado y se cargó en una columna Miltenyi LS. Después de cargar los 5 ml, la columna se lavó 3 veces con 3 ml de tampón de lavado FACS. Luego, la columna se retiró del campo magnético y la levadura se eluyó con 5 ml de medio de crecimiento y luego se dejó crecer durante la noche. Las siguientes rondas de clasificación se realizaron mediante el uso de citometría de flujo. Aproximadamente 1×108 levaduras se sedimentaron, se lavó tres veces con tampón de lavado y se incubó con concentraciones decrecientes de antígeno de fusión TIGIT-Fc biotinilado (100 a 1 nM) en condiciones de equilibrio a temperatura ambiente. A continuación, la levadura se lavó dos veces y se tiñó con reactivos secundarios LC-FITC (diluido 1:100) y SA-633 (diluido 1:500) o EA-PE (diluido 1:50) durante 15 min a 4 °C. Después de lavar dos veces con tampón de lavado enfriado con hielo, los sedimentos celulares se resuspendieron en 0,4 ml de tampón de lavado y se transfirieron a tubos de clasificación tapados con filtro. La clasificación se realizó mediante el uso de un clasificador FACS ARIA (BD Biosciences) y se asignaron puertas de clasificación para seleccionar aglutinantes específicos en relación con un control de fondo. Se emplearon rondas de selección posteriores para reducir el número de aglutinantes no específicos mediante la utilización proteínas de membrana solubles de células CHO (véase el documento WO2014179363 y Xu y otros, Protein Eng. Des. Sel., 2013, 26:663-670) e identificar aglutinantes con afinidad mejorada por TIGIT mediante el uso del antígeno TIGIT-Fc. Después de la ronda final de clasificación, la levadura se sembró en placas y las colonias individuales se seleccionaron para su caracterización y para la nominación de clones para la maduración por afinidad.

Ejemplo 2: Maduración de la afinidad

La optimización de los clones vírgenes se llevó a cabo mediante la utilización de tres estrategias de maduración: diversificación de cadenas ligeras; diversificación de CDR-H1 y CDR-H2; y realización de mutagénesis VH.

Diversificación de cadenas ligeras: Los plásmidos de cadenas pesadas se extrajeron de resultados vírgenes (descritos anteriormente) y se transformaron en una biblioteca de cadenas ligeras con una diversidad de 1 x 106. Las selecciones se realizaron como se describió anteriormente con una ronda de clasificación MACS y dos rondas de clasificación FACS mediante el uso de 10 nM o 1 nM del antígeno TIGIT-Fc biotinilado para las rondas respectivas.

Selección de CDR-H1 y CDR-H2: Las CDR-H3 de clones seleccionados del procedimiento de diversificación de cadenas ligeras se recombinaron en una biblioteca prefabricada con variantes de CDR-H1 y CDR-H2 de una diversidad de 1 x 108 y las selecciones se realizaron mediante el uso del antígeno monomérico HIS-TIGIT. Se aplicaron presiones de afinidad mediante el uso de concentraciones decrecientes de antígeno HIS-TIGIT biotinilado (100 a 1 nM) en condiciones de equilibrio a temperatura ambiente.

Selección de VHmut: Los clones obtenidos a partir del procedimiento de selección de CDR-H1 y CDR-H2 se sometieron a rondas adicionales de maduración por afinidad mediante mutagénesis basada en PCR propensa a errores de la cadena pesada. Las selecciones se realizaron mediante el uso de HIS-TIGIT como antígeno generalmente como se describió anteriormente, pero con la adición de emplear la clasificación FACS para todas las rondas de selección.

Ejemplo 3: Producción y purificación de anticuerpos

- Con el fin de producir cantidades suficientes de anticuerpos seleccionados para una caracterización adicional, los clones de levadura se cultivaron hasta la saturación y luego se indujeron durante 48 horas a 30 °C con agitación.
- 5 Después de la inducción, las células de levadura se sedimentaron y los sobrenadantes se recolectaron para su purificación. Las IgG se purificaron mediante el uso de una columna de Proteína A y se eluyeron con ácido acético, pH 2,0. Los fragmentos Fab se generaron mediante digestión con papaína y se purificaron con KappaSelect® (GE Healthcare LifeSciences).
- 10 También se produjeron anticuerpos mediante transfección transitoria de células Expi293 de acuerdo con el protocolo del fabricante (Thermo Fisher), transfección transitoria de células CHO o expresión estable de células CHO. Los anticuerpos se purificaron por cromatografía de Proteína A.

Tabla 5. Secuencias y líneas germinales (GL) de las ABP de TIGIT

Ab	VH GL	CDR- H1'	CDR- H2 ²	CDR- H3 ³	Proteína VH	VL GL	CDR- L1 ⁴	CDR- L2 ⁵	CDR- L3 ⁶	Proteína VL
MAB1- IgG4	VH4- 39	GSITSS SYWWG (SEQ ID NO: 48)	SIYYSG STFYN PSLKS (SEQ ID NO: 36)	ARDAN YYGSA WAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLT CTVSGGSITSSYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYG SAWAFDPWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 4)	VK3- 11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO: 70)	DASNR AT (SEQ ID NO: 67)	QQHFN LPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSP GERATLSRASQSV SSYLAWYQQKPGQ APRIIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTD TLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB2- IgG4	VH4- 39	GSISST KYYWG (SEQ ID NO: 49)	SIYYSG STFYN PSLKS (SEQ ID NO: 37)	ARDAN YYGSA WAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLT CTVSGGSISSTKYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNP LKSRVTISVDTSKNQFSLKLS VTAAADTAVYYCARDANYYG AWAFDPWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 5)	VK3- 11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO: 70)	DASNR AT (SEQ ID NO: 67)	QQHFN LPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSP GERATLSRASQSV SSYLAWYQQKPGQ APRIIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTD TLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB3- IgG4	VH4- 39	GSISST SHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSG STFYN PSLKS (SEQ ID NO: 37)	ARDAN YYGSA WAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLT CTVSGGSISSTSHYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNP LKSRVTISVDTSKNQFSLKLS VTAAADTAVYYCARDANYYG AWAFDPWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 6)	VK3- 11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO: 70)	DASNR AT (SEQ ID NO: 67)	QQHFN LPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSP GERATLSRASQSV SSYLAWYQQKPGQ APRIIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTD TLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO: 25)

MAB4-IgG4	VH4-39	GSISST SHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSG STFYN PSLKS (SEQ ID NO: 37)	ARDAN YYGGA WAFDP (SEQ ID NO: 30)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSISSTSHYWGWRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTAVYYCARDANYYG GAWAFDPWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 7)	VK3-11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO: 70)	DASNR AT (SEQ ID NO: 67)	QQHFN LPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSP GERATLSRASQSV SSYLAWYQQKPGQ APRLIYDASNRAT GIPARFSGSGGTDF LTISLLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB5-IgG4	VH4-39	GSISST SHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSG STFYN PSLKG (SEQ ID NO: 38)	ARDAN YYGSA WAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSISSTSHYWGWRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPS LKGRVTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTAVYYCARDANYYGS AWAFDPWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 8)	VK3-11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO: 70)	DASNR AT (SEQ ID NO: 67)	QQHFN LPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSP GERATLSRASQSV SSYLAWYQQKPGQ APRLIYDASNRAT GIPARFSGSGGTDF LTISLLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB6-IgG4	VH4-39	GSIESG SYYWG (SEQ ID NO: 51)	SIYYSG GTYYN PSLKS (SEQ ID NO: 39)	ARDGV LTLNK RSFDI (SEQ ID NO: 31)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSIESGSIYYWGWRQP PGKGLEWIGSIYYSGGTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLT NKRSFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 9)	VK3-20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QQHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSP GERATLSRASQSV SSSYLAWYQQKPGQ APRLIYGASSRATG IPDRFSGSGGTDF LTISRLEPEDFAVY CQQHTVRPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB7-IgG4	VH4-31	GSIESG VYYWG (SEQ ID NO: 52)	SIYYSG STYYN PSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGV LTLNK RSFDI (SEQ ID NO: 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLST CTVSGGSIESGSIYYWGWRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLT NKRSFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 10)	VK3-20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QQHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSP GERATLSRASQSV SSSYLAWYQQKPGQ APRLIYGASSRATG IPDRFSGSGGTDF LTISRLEPEDFAVY CQQHTVRPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 26)

MAB8-IgG4	VH4-39	GSIASG SY'YWG (SEQ ID NO: 53)	SIYYS QTY'YN PSLKS (SEQ ID NO: 41)	ARDGV LTLNK RSFDI (SEQ ID NO: 31)	QLQLQESGPGLVKPSQTLST CTVSGGSIASGYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYSGTY'YNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLTL NKRSFDIWGGQTMVTVSS (SEQ ID NO: 11)	VK3-20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QQHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSTSP GERATLSRASQSV SSSYLA'YQQKPGQ APRLLYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFT LTISRLPEPEFAVYY CQQTIVRPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB9-IgG4	VH4-31	GSIESG LYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYS STYYN PSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGV LTLNK RSFDI (SEQ ID NO: 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLST CTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYSGTY'YNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLTL NKRSFDIWGGQTMVTVSS (SEQ ID NO: 12)	VK3-20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QQHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSTSP GERATLSRASQSV SSSYLA'YQQKPGQ APRLLYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFT LTISRLPEPEFAVYY CQQTIVRPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB10-IgG4	VH4-31	GSIESG LYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYS STYYN PSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGV LALNK RSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLST CTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYSGTY'YNP SLKSRATISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLAL NKRSFDIWGGQTMVTVSS (SEQ ID NO: 13)	VK3-20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QQHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSTSP GERATLSRASQSV SSSYLA'YQQKPGQ APRLLYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFT LTISRLPEPEFAVYY CQQTIVRPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 26)

MAB11- IgG4	VH4- 31	GSIESG LYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYS STYYN PSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGV LALNK RSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLST CTVSGGSIESGLYYWGWRQP PGKGLEWIGSIYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLAL NKRSDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 14)	VK3- 20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QQHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSP GERATLSCRASQSV SSSYLAWYQQKPGQ APRLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFT LTISRLPEDEFAVYY CQQHTVRPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB12- IgG4	VH4- 31	GSIESG LYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYS STYYN PSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGV LALNK RSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLST CTASGGSIESGLYYWGWRQP PGKGLEWIGSIYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLAL NKRSDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 15)	VK3- 20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QQHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSP GERATLSCRASQSV SSSYLAWYQQKPGQ APRLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFT LTISRLPEDEFAVYY CQQHTVRPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB13- IgG4	VH1- 46	YTTGN YYMH (SEQ ID NO: 58)	IINPSL GLTSY AQKFQ G (SEQ ID NO: 42)	ARGGR TTTWIG AFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFGNYYMHWRQ APGQGLEWMGIINPSLGLTSY AQKTQGRVTMTTRDTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGG RTTWIGAFDIWGQGTMTVTVS S (SEQ ID NO: 16)	VK3- 15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRATG IPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDEFAVYY CQQYVWPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB14- IgG4	VH1- 46	YTFPA YYMI (SEQ ID NO: 59)	IINPSL GLTSY AQKFQ G (SEQ ID NO: 42)	ARGGR TTTWIG AFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFPAYYMIWVRQA PGQGLEWMGIINPSLGLTSYA QKFQGRVTMTTRDTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCARGGR TWIGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 17)	VK3- 15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRATG IPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDEFAVYY CQQYVWPPLTFGG GTKVEIK

MAB15-IgG4	VH1-46	YTFRE YYMH (SEQ ID NO: 60)	IINPSIG LTSYA RKFPQ (SEQ ID NO: 43)	ARGGR TTWIG AFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFREYYMIHWVRQA PGQGLEWMGHNPSIGLTSYAR KFQGRVTMTTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARGGRIT WIGAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 18)	VK3-15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSP GERATLSRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRATG IPARFSGSGSGTEFT LTISSLSQSEDAFVY CQQYVVWPPLTFTGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB16-IgG4	VH1-46	YTFRE YYMH (SEQ ID NO: 60)	IINPSIG LTSYA RKFPQ (SEQ ID NO: 43)	ARGGR TTWIG ALDI (SEQ ID NO: 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFREYYMIHWVRQA PGQGLEWMGHNPSIGLTSYAR KFQGRVTMTTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARGGRIT WIGALDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 19)	VK3-15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSP GERATLSRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRATG IPARFSGSGSGTEFT LTISSLSQSEDAFVY CQQYVVWPPLTFTGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB17-IgG4	VH1-46	YTFPA YYIH (SEQ ID NO: 61)	IINPSL GLTSY ARKFQ G (SEQ ID NO: 44)	ARGGR TTWIG ALDI (SEQ ID NO: 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFPAYYIHWRQAP GQGLEWMGHNPSLGLTSYAR KFQGRVTMTTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARGGRIT WIGALDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 20)	VK3-15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSP GERATLSRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRATG IPARFSGSGSGTEFT LTISSLSQSEDAFVY CQQYVVWPPLTFTGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 27)

MAB18-IgG4	VH1-46	Y'YFPA YYMH (SEQ ID NO: 59)	IINPSL GLTSY ARKFQ G (SEQ ID NO: 44)	ARGGR TTWIG AFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFPAYYMHWRQA PGQGLEWMGIINPSLGLTSA RKFRGRVTMTTRDTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCARGRT TWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 21)	VK3-I5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASIR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRATG IPARFSGSGSGTEF LTISLQSEDFAVY CQQYVFWPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB19-IgG4	VH1-46	YTFTSH YMG (SEQ ID NO: 62)	VINPS MGATS YAQKF QG (SEQ ID NO: 45)	ARLHV SGSY PAYLD Y (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSHYMGWRQA PGQGLEWMGVNPSMGATSY AQKFRGRVTMTTRDTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARLH VSGSYYPAYLDYWGGQTMV TVSS (SEQ ID NO: 22)	VK3-I5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVF PWT (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEF LTISLQSEDFAVY YCQQYVFWPWTGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 28)
MAB20-IgG4	VH1-46	YTFTSH YMG (SEQ ID NO: 62)	IINPSM GATSY AQKFK G (SEQ ID NO: 46)	ARLHV SGSY PAYLD Y (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSHYMGWRQA PGQGLEWMGIINPSMGATSYA QKFRGRVTMTTRDTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCARLHV GSYYPAYLDYWGGQTMVTV SS (SEQ ID NO: 23)	VK3-I5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVF PWT (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEF LTISLQSEDFAVY YCQQYVFWPWTGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 28)
MAB21-IgG4	VH1-46	YTFTSH YMG (SEQ ID NO: 62)	IINPSM GATSY TQKFR G (SEQ ID NO: 47)	ARLHV SGSY PAYLD Y (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSHYMGWRQA PGQGLEWMGIINPSMGATSYT QKFRGRVTMTTRDTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCARLHV GSYYPAYLDYWGGQTMVTV SS (SEQ ID NO: 24)	VK3-I5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVF PWT (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEF LTISLQSEDFAVY YCQQYVFWPWTGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 28)

[illegible]

¹Incluye CDR-H1 como se definió por los sistemas de numeración Chothia y Kabat, inclusivo de los límites de ambos sistemas de numeración.

²De acuerdo con el sistema de numeración de Kabat.

³De acuerdo con el sistema de numeración de IMGT.

⁴De acuerdo con los sistemas de numeración de Kabat y Chothia.

⁵De acuerdo con los sistemas de numeración de Kabat y Chothia.

⁶De acuerdo con los sistemas de numeración de Kabat, Chothia e IMGT.

Ejemplo 4: Caracterización de anticuerpos

Mediciones de KD de ForteBio: La unión cuantitativa de anticuerpos a TIGIT monomérica recombinante humana, de ratón (SEQ ID NO:3) y de mono cynomolgus se midió mediante el uso de interferometría de biocapa (BLI) con un FORTEBIO®. Las mediciones de afinidad de anticuerpos seleccionados se realizaron generalmente como se describió en Estep y otros, Mabs, 2013, 5:270-278. Las mediciones de afinidad de FORTEBIO se realizaron al cargar IgG en la línea en sensores AHQ. Los sensores se equilibraron fuera de línea en tampón de ensayo durante 30 minutos y luego se monitorearon en línea durante 60 segundos para establecer la línea de base. Los sensores con IgG cargados se expusieron a una única concentración de antígeno (100 nM) durante 3 minutos. Posteriormente, se transfirieron al tampón de ensayo durante 3 minutos para la medición de la velocidad de desviación. La cinética se analizó mediante el uso del modelo de unión 1:1. Un resumen de las mediciones de KD para anticuerpos que se unen a una única concentración de TIGIT humana, de mono cynomolgus y de ratón (SEQ ID NO:3) se muestran en la Tabla 6 más abajo.

Mediciones de KD de MSD-SET: Las mediciones de la afinidad en el equilibrio de la solución de anticuerpos seleccionados que se unen a la TIGIT monomérica recombinante humana y de mono cynomolgus se realizaron generalmente como se describió anteriormente. Véase Estep y otros, supra. Brevemente, las titulaciones del equilibrio de la solución (SET) se realizaron en PBS + 0,1 % de IgG libre de BSA (PBSF) con antígeno (monómero de TIGIT) mantenido constante a 10-100 pM e incubado con diluciones en serie de 3 a 5 veces de Fab o mAbs a partir de las 10pm-10 nM. Los anticuerpos (20 nM en PBS) se recubrieron sobre placas MSD-ECL de unión estándar durante la noche a 4 °C o a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, las placas se bloquearon con BSA durante 30 min con agitación a 700 rpm, seguido de tres lavados con tampón de lavado (PBSF + Tween 20 al 0,05 %). Las muestras de SET se aplicaron y se incubaron en las placas durante 150 s con agitación a 700 rpm seguido de un lavado. El antígeno capturado en una placa se detectó con 250 ng/ml de estreptavidina marcada con sulfotag en PBSF mediante incubación en la placa durante 3 min. Las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado y luego se leyeron en el instrumento MSD Sector Imager 2400 mediante el uso de tampón de lectura T 1x con tensioactivo. El por ciento de antígeno libre se representó en función del anticuerpo titulado en Prism y se ajustó a una ecuación cuadrática para extraer la KD. Para mejorar el rendimiento, se usaron robots de manipulación de líquidos en los experimentos MSD-SET, incluida la preparación de las muestras de SET.

Tabla 6: Mediciones de KD para la TIGIT humana, de cino y de ratón (SEQ ID NO:3)

Anticuerpo	ForteBio K _D (M) TIGIT His humana	ForteBio K _D (M) TIGIT His de cino	ForteBio K _D (M) TIGIT His de ratón	MSD-SET K _D (M) TIGIT His humana	MSD-SET K _D (M) TIGIT His de cino
MAB1	5,24E-10	2,64E-09	N.B.	5,40E-11	3,20E-10
MAB2	4,57E-10	1,57E-09	N.B.	2,50E-11	2,30E-10
MAB3	3,32E-10	8,02E-10	N.B.	8,10E-12	3,50E-11
MAB4	2,46E-10	3,69E-10	N.B.	5,00E-12	1,50E-11
MAB5	1,96E-10	8,98E-10	N.B.	4,90E-12	4,60E-11
MAB6	3,11E-09	1,75E-08	N.B.	N.D	N.D
MAB7	2,54E-09	P.F.	N.B.	N.D	N.D
MAB8	3,13E-09	2,58E-08	N.B.	N.D	N.D
MAB9	2,83E-09	9,35E-09	N.B.	N.D	N.D
MAB10	1,71E-09	6,55E-09	P.F.	1,10E-10	N.D
MAB11	2,47E-09	8,14E-09	N.B.	1,50E-10	N.D
MAB12	2,35E-09	6,57E-09	P.F.	5,60E-11	N.D
MAB13	1,44E-09	N.B.	N.B.	4,00E-10	N.D
MAB14	1,23E-09	N.B.	N.B.	3,80E-10	N.D
MAB15	5,26E-10	7,94E-08	N.B.	2,10E-10	N.D
MAB16	3,78E-10	7,04E-08	N.B.	7,00E-11	N.D
MAB17	4,29E-10	1,10E-07	N.B.	4,10E-11	N.D
MAB18	4,48E-10	7,20E-08	N.B.	N.D	N.D

Anticuerpo	ForteBio K _D (M) TIGIT His humana	ForteBio K _D (M) TIGIT His de cino	ForteBio K _D (M) TIGIT His de ratón	MSD-SET K _D (M) TIGIT His humana	MSD-SET K _D (M) TIGIT His de cino
MAB19	P.F.	N.B.	N.B.	N.D	N.D
MAB20	P.F.	N.B.	N.B.	3,00E-11	N.D
MAB21	P.F.	N.B.	N.B.	8,00E-11	N.D
N.B.: No aglutinante o aglutinante débil P.F.: Ajuste pobre (buena respuesta de unión con K _D no reportable en base a un modelo de ajuste 1:1) N.D.: No se realizó la medición de la afinidad de MSD					

Ejemplo 5: Evaluación del bloqueo de ligandos TIGIT

Los estudios cuantitativos de bloqueo de ligandos se realizaron mediante el uso de un ensayo de unión TIGIT de superficie celular. La unión de PVR-Fc o PVRL2-Fc marcados con fluorescencia a células Jurkat que expresan TIGIT humana se midió mediante citometría de flujo. Se incubó una serie de diluciones de cada anticuerpo de prueba con las células Jurkat de TIGIT para medir la capacidad de cada anticuerpo para bloquear la unión de PVR-Fc o PVRL2-Fc y determinar los valores de IC₅₀ que se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Valores de IC₅₀ de bloqueo de ligando para el panel de anticuerpos

Anticuerpo	IC ₅₀ de PVR (nM)	IC ₅₀ de PVRL2 (nM)
MAB1-IgG4	2,2	1,4
MAB2-IgG4	2,3	1,3
MAB3-IgG4	1,6	1,2
MAB4-IgG4	1,9	1,6
MAB5-IgG4	1,7	1,4
MAB6-IgG4	3,2	1,4
MAB7-IgG4	2,6	2
MAB8-IgG4	2,9	1,2
MAB9-IgG4	1,9	1,1
MAB 10-IgG4	3,3	1
MAB11-IgG4	2	1,2
MAB12-IgG4	1,7	1,2
MAB13-IgG4	2,1	1,8
MAB 14-IgG4	2,6	1,6
MAB15-IgG4	2,2	1,1
MAB16-IgG4	2,1	1,3
MAB17-IgG4	2,6	1,9
MAB18-IgG4	1,8	1,9
MAB 19-IgG4	6,4	2
MAB20-IgG4	2,3	1,9
MAB21-IgG4	1	0,8

Ejemplo 6: Ensayos de unión de TIGIT adicionales para medir la afinidad y la reactividad cruzada de los anticuerpos contra TIGIT

La afinidad de los anticuerpos que se unen a la TIGIT humana se midió con concentraciones múltiples de antígeno para medir con mayor precisión la cinética de unión. Adicionalmente, se midió la unión cuantitativa de MAB10 a la TIGIT humana, de ratón (SEQ ID NO:3), de mono cynomolgus mediante el uso de interferometría de biocapa (BLI) y

citometría de flujo. La Figura 1A muestra una alineación de TIGIT de diferentes especies. Los por cientos de identidad en todas la proteínas TIGIT se resumen en la Tabla 8 más abajo.

Tabla 8: Porcentajes de identidad entre proteínas TIGIT de diferentes especies.

	Humano	Mono Cynomolgus	Ratón
Humano	100	89,17	68,38
Mono Cynomolgus	89,17	100	66,67
Ratón	68,38	66,67	100

Mediciones cinéticas de anticuerpos que se unen a TIGIT humana, de mono Cynomolgus y de ratón.

Las afinidades de unión y la cinética de los anticuerpos que se unen a TIGIT-His humana se midieron mediante el uso de un instrumento QKe Octet® (ForteBio) en un método similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 4 pero con múltiples concentraciones de antígeno usadas. Adicionalmente, se midió la unión de MAB10 a TIGIT-His de mono cynomolgus y de ratón (SEQ ID NO:3). Se usó una estrategia de captura de anticuerpos anti-TIGIT en sensores después de la asociación/disociación de proteínas TIGIT monoméricas para evitar efectos de avidéz en el ensayo. El análisis de BLI se realizó a 29 °C mediante el uso del tampón de cinética IX (ForteBio) como tampón de ensayo. Los biosensores de captura de Fc anti-IgG humana (AHC) (ForteBio) primero se remojaron previamente en tampón de ensayo durante más de cinco minutos. El anticuerpo anti-TIGIT (5 µg/ml) se capturó en el sensor durante 300 segundos. A continuación, los sensores se sumergieron en tampón de ensayo durante 120 segundos para establecer una línea de base antes de medir la unión a cada proteína TIGIT. A continuación, los sensores se sumergieron en concentraciones variables de TIGIT-His humana (12,4 a 0,8 nM o 6,2 a 0,8 nM, diluciones dobles en tampón de ensayo), TIGIT-His de mono cynomolgus (24,6 a 1,5 nM o 12,3 a 1,5 nM, diluciones dobles en tampón de ensayo, solo para MAB10) o TIGIT-His de ratón (303 a 4,7 nM, diluciones dobles en tampón de ensayo, solo para MAB10) durante 300 segundos o 600 segundos, en dependencia del experimento, para medir la asociación. La disociación de TIGIT se midió al sumergir los sensores en tampón de ensayo durante 600, 1200 o 1800 segundos, en dependencia del experimento (solo se usaron 600 segundos para TIGIT-His de ratón). La agitación en todas las etapas fue a 1000 rpm.

Los parámetros cinéticos se generaron con el software de análisis de datos Octet®, versión 8.2.0.7, mediante el uso de sustracción de referencia, corrección entre etapas basada en disociación, modelo de enlace 1 a 1 y ajuste global (Rmáximo desvinculado por sensor). Los valores de la constante de velocidad de asociación (k_a), la constante de velocidad de disociación (k_d) y constante de equilibrio (KD) se promediaron individualmente a lo largo de los experimentos, y en la Tabla 9 se muestra un resumen de los datos de los anticuerpos que se unen a la TIGIT humana. En la Tabla 10 se muestra un resumen de la unión de MAB10 a la TIGIT monomérica humano, de mono cynomolgus y de ratón (SEQ ID NO:3).

Tabla 9: Cinética de multiconcentración de anticuerpos TIGIT para la unión a TIGIT humano

Anticuerpo	k_a promedio (1/Ms)	k_d promedio (1/s)	K_D promedio (M)	n
MAB2	3,2E+05	2,3E-04	7,1E-10	2
MAB4	7,0E+05	6,3E-05	8,1E-11	3
MAB5	7,7E+05	1,4E-04	1,9E-10	2
MAB9	1,6E+06	8,5E-04	5,6E-10	2
MAB10	2,0E+06	3,8E-04	2,4E-10	6
MAB11	1,3E+06	3,5E-04	2,8E-10	2
MAB12	1,5E+06	2,4E-04	1,6E-10	2
MAB15	1,1E+06	6,6E-04	5,8E-10	2
MAB16	4,5E+05	3,5E-04	1,1E-09	3
MAB18	7,5E+05	5,9E-04	8,1E-10	3
MAB20	8,9E+05	3,8E-04	4,6E-10	2
MAB21	1,4E+06	5,0E-04	3,6E-10	2

Tabla 10: Parámetros de la cinética de MAB10 para la unión a las especies humano, mono Cynomolgus y ratón

Especies	k_a promedio (1/Ms)	k_d promedio (1/s)	K_D promedio (M)	n
Humano	2,0E+06	3,8E-04	2,4E-10	6
Mono Cynomolgus	7,9E+05	4,6E-03	6,2E-09	5
Ratón	-	-	>7,0E-07*	3
*La K_D no se pudo determinar debido a la unión mínima (respuesta de unión muy baja), lo que indica que cualquier unión es más pobre que el límite de sensibilidad del instrumento. <i>Medición de la K_D para la unión a células modificadas para expresar TIGIT</i>				

La K_D para la unión de MAB10 a la TIGIT de la superficie celular en líneas celulares modificadas se midió mediante el uso de citometría de flujo. Las células Jurkat (leucemia aguda de células T, ATCC® TIB-152™) se modificaron para expresar de manera estable la TIGIT humana o de mono cynomolgus, y las células CHO-K1 se diseñaron para expresar de manera estable la TIGIT de ratón (SEQ ID NO:3). Los valores de K_D se muestran en la Tabla 11. Los valores de K_D para la unión de MAB10 a la superficie celular de TIGIT humana y de mono cynomolgus son muy similares.

Tabla 11: Medida de K_D para la unión de MAB10 a la superficie celular de TIGIT en células modificadas

Línea celular	K_D promedio (M)	n
Jurkat con TIGIT humana	5,1E-10	2
Jurkat con TIGIT de Mono Cynomolgus	4,0E-10	1
CHO-K1 con TIGIT de ratón	9,8E-9	1

Medición de K_D para la unión a células primarias

La K_D para la unión de MAB10 a la superficie celular de TIGIT en células primarias se midió mediante el uso de citometría de flujo. Tanto para las PBMC humanas como para las de mono cynomolgus, las células T CD8+ tenían la mayor expresión detectable de TIGIT y, por lo tanto, se usaron para calcular la unión de MAB10 a las células primarias en estas especies. Para fines de análisis, las células T CD8+ se definieron como células con un tamaño y granularidad de linfocitos que expresaban la siguiente combinación de marcadores moleculares: CD3+CD4-CD8+. De manera similar, las Treg murinas demostraron la unión más alta de MAB10 y, por lo tanto, se usaron para estos cálculos. Las células Treg murinas se definieron como células CD4+CD8-CD25+FoxP3+ de tamaño y granularidad de linfocitos. Los valores de K_D se muestran en la Tabla 12. Los valores K_D para la unión de MAB10 a la superficie celular de TIGIT humana y de mono cynomolgus en células primarias son muy similares.

Tabla 12: Medida de K_D para la unión de MAB10 a la superficie celular de TIGIT en células primarias

Células	K_D promedio (M)	n
CD8 humano	1,3E-9	2
CD8 de Mono Cynomolgus	2,8E-9	2
Treg de ratón	2,5E-8	2

Unión de anticuerpos a PVRL4 humano

Para confirmar la especificidad de los anticuerpos anti-TIGIT, se midió mediante BLI la unión a PVRL4 humano, el miembro de la familia de Ig más estrechamente relacionado con TIGIT (29 % de identidad en la región extracelular de homología). La Figura 1B muestra una alineación de los dominios extracelulares de TIGIT y PVRL4 humanos. El análisis BLI se realizó a 30 °C mediante el uso de un tampón de cinética IX como tampón de ensayo. Los sensores AHC primero se empaparon previamente en tampón de ensayo durante más de 5 minutos. El anticuerpo (5 µg/mL) se capturó en el sensor durante 300 segundos. A continuación, los sensores se sumergieron en tampón de ensayo durante 120 segundos para establecer una línea de base antes de medir la unión a la proteína PVRL4-His humana. A continuación, los sensores se sumergieron en la PVRL4-His humana (200 nM en tampón de ensayo) durante 200 segundos para medir la asociación. A continuación, se midió la disociación de PVRL4 al sumergir los sensores en el tampón de ensayo durante 200 segundos. Los resultados se analizaron mediante el uso de Software de Análisis de Datos Octet® Versión 8.2.0.7. Desde MAB1 a MAB21 no se unieron a PVRL4, lo que demuestra que los MAB descritos en la presente descripción son altamente específicos para TIGIT.

Ejemplo 7: Producción de IL-2 en células Jurkat modificadas para responder a la señalización de TIGIT humana después del tratamiento con anticuerpos anti-TIGIT

Se desarrolló un ensayo para probar la capacidad de los anticuerpos para inhibir la función de TIGIT mediante el uso de dos líneas celulares modificadas. Este ensayo de cocultivo se desarrolló para imitar la interacción de una célula T que expresa TIGIT con una segunda célula que expresa el ligando TIGIT (PVR y PVRL2), lo que replica así la capacidad de TIGIT para suprimir la activación de células T. Esta interacción provoca una inhibición de la función de las células T (por ejemplo, liberación de citocinas) en la célula que expresa TIGIT. Las células Jurkat (leucemia aguda de células T) normalmente expresan IL-2 tras la estimulación del receptor de células T (mediante el uso de anticuerpos agonistas anti-CD3 y anti-CD28). La expresión de TIGIT en células Jurkat reduciría la expresión de IL-2 inducida por anticuerpos agonistas anti-CD3/CD28 si PVR y/o PVRL2 estuvieran presentes y unidos a TIGIT, lo que proporciona así una señal supresora a la célula Jurkat. Por lo tanto, se modificó una línea celular Jurkat para expresar la TIGIT humana.

Una segunda línea celular, HT-1080 (línea celular de fibrosarcoma humano, ATCC® CCL121™), se modificó para expresar un anticuerpo Fv monocatenario anti-CD3 anclado a la membrana (scFv) que puede proporcionar una señal de activación a las células Jurkat con TIGIT. La señal de activación también se mejoró al incluir el anticuerpo agonista anti-CD28 soluble. Las células HT-1080 expresan de forma natural altos niveles de PVR y PVRL2, lo que proporciona así un ligando para TIGIT en un ensayo de cocultivo Jurkat con TIGIT /HT-1080 con anti-CD3. En este ensayo de cultivo conjunto, los anticuerpos antagonistas de TIGIT aumentan la producción de IL-2 en comparación con los anticuerpos de control negativo. En la Figura 3 se muestra una descripción general de este sistema de ensayo.

El ensayo de cocultivo se usó para determinar la EC₅₀ de anticuerpos anti-TIGIT mediante el tratamiento con un intervalo de dosis del anticuerpo. La EC₅₀ se midió para los anticuerpos MAB1-MAB21 anti-TIGIT, así como también el anticuerpo anti-ratón de hámster SEC1 (ver Ejemplo 8) y el anticuerpo comercial anti-TIGIT humano MBSA43 (disponible, por ejemplo, de eBioscience, núm. de catálogo 16-9500). Los sobrenadantes se recogieron como se describió anteriormente 24 horas después del tratamiento y se analizaron mediante ELISA para IL-2. En la Tabla 13 se incluye un resumen de los valores de EC₅₀ determinados experimentalmente en células Jurkat con TIGIT humana. Como puede verse en la Tabla 13, todos los MAB, excepto MAB13, MAB 14, MAB 16 y SEC1, funcionan mejor en este ensayo que el anticuerpo comercial MBSA43.

Tabla 13: Valores de EC 50 promedios en el ensayo de cocultivo de Jurkat con TIGIT humana

Anticuerpo	EC ₅₀ promedio (nM)
MAB1	0,22
MAB2	0,31
MAB3	0,33
MAB4	0,34
MAB5	0,34
MAB6	información no disponible
MAB7	0,25
MAB8	0,24
MAB9	0,06
MAB10	0,14
MAB11	0,24
MAB12	0,16
MAB13	1,40
MAB14	0,71
MAB15	0,21
MAB16	1,11
MAB17	0,13
MAB18	0,25
MAB19	0,20
MAB20	0,68

(continuación)

Anticuerpo	EC ₅₀ promedio (nM)
MAB21	0,61
SEC1 (ver más abajo)	8,46
MBSA43	0,45

Adicionalmente, el ensayo de cocultivo de Jurkat se repitió con MAB10 mediante el uso de un aislado subclonado de células HT1080 anti-CD3 scFv. La Figura 4A muestra las curvas de EC₅₀ de un experimento ilustrativo que compara MAB10 y un control de IgG4. Ese experimento se realizó 3 veces, y la EC₅₀ promedio fue 0,11 nM.

Como se describió anteriormente para células Jurkat que expresan TIGIT humana, se estableció un ensayo de estimulación de cocultivo con células HT-1080 anti-CD3 scFv en presencia de células Jurkat que expresan TIGIT de mono cynomolgus y CD28 antihumano soluble. La Figura 4B muestra las curvas de EC₅₀ de un experimento ilustrativo que compara MAB10 y el control de IgG4. Como se muestra en la Figura 4B, el MAB10 induce la producción de IL-2 en células Jurkat que expresan TIGIT de mono cynomolgus, mientras que el control de isotipo de IgG4 no lo hace. La EC₅₀ promedio para MAB10 en el ensayo de cocultivo TIGIT Jurkat/HT-1080 anti-CD3 de mono cynomolgus se determinó que era 2,87 nM.

Ejemplo 8: Caracterización del anticuerpo anti-TIGIT "SEC1"

Se realizaron estudios adicionales para caracterizar el anticuerpo 10A7 anti-TIGIT de hámster (descrito, por ejemplo, en la Publicación de patente de Estados Unidos núm. 20090258013). El anticuerpo 10A7 se reformateó de dos maneras diferentes para su uso en este estudio. El primero fue hacer un anticuerpo quimérico con regiones variables de hámster y IgG4 S228P humana (cadena pesada S228P humana, SEQ ID NO:73) y regiones constantes kappa (regiones constantes usadas para MAB10, SEQ ID NO:75). El segundo fue hacer un anticuerpo quimérico con regiones variables de hámster y IgG2a N297A de ratón y regiones constantes kappa (cadena pesada: SEQ ID NO:77; cadena ligera: SEQ ID NO:79). Las regiones variables de los anticuerpos se proporcionan en SEQ ID NO:74, 76, 78 y 80. Los anticuerpos 10A7 reformateados se denominan en la presente descripción como "SEC1".

Mediciones cinéticas para la unión de SEC1 a TIGIT recombinante de humano, monos Cynomolgus y ratón.

Las afinidades de unión y la cinética de unión de IgG2a N297A de ratón SEC1 a TIGIT-His de humano, TIGIT-His de mono cynomolgus y TIGIT-His de ratón (SEQ ID NO:3) se midieron mediante el uso de BLI con un instrumento Octet QKe. Se usó una estrategia de captura de SEC1 en sensores seguida de asociación/disociación de proteínas TIGIT monoméricas para evitar efectos de avididad en el ensayo. El análisis de BLI se realizó a 29 °C mediante el uso del tampón de cinética IX (ForteBio) como tampón de ensayo. Los biosensores (ForteBio) de captura de Fc de IgG anti-ratón (AMC) primero se remojaron previamente en tampón de ensayo durante más de 5 minutos. Se capturó la SEC1 de IgG2a N297A de ratón (5 µg/mL) en el sensor durante 300 segundos. A continuación, los sensores se sumergieron en tampón de ensayo durante 120 segundos para establecer una línea de base antes de medir la unión a cada proteína TIGIT. A continuación, los sensores se sumergieron en concentraciones variables de TIGIT-His humana (33,8 a 1,25 nM, diluciones de 3 veces en tampón de ensayo), TIGIT-His de mono cynomolgus (302,8 a 0,42 nM, diluciones de 3 veces en tampón de ensayo) o TIGIT-His de ratón (33 a 1,22 nM, diluciones de 3 veces en tampón de ensayo) durante 300 segundos para medir la asociación. A continuación, se midió la disociación de TIGIT mediante la sumersión de sensores en tampón de ensayo durante 600 segundos. La agitación en todas las etapas fue a 1000 rpm. Los parámetros cinéticos y los sensogramas se generaron con el Software de análisis de datos Octet® que usa sustracción de referencia, corrección entre etapas basada en disociación, modelo de enlace 1 a 1 y ajuste global (R_{máx} no vinculado por sensor). Los valores de KD se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: Parámetros cinéticos de la SEC1 de IgG2a N297A para la unión de TIGIT

Especies	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _D (M)
Humano	1,7E+06	7,9E-03	4,7E-09
Mono Cynomolgus	Sin unión		
Ratón	1,9E+06	6,0E-04	3,2E-10

Medición de KD para la unión a células primarias

La KD para la unión de SEC1 (IgG4 S228P) a la superficie celular de TIGIT en células primarias se midió mediante el uso de citometría de flujo como se describió en el Ejemplo 6. Tanto para las PBMC humanas como para las de mono cynomolgus, las células T CD8+ tenían la mayor expresión detectable de TIGIT y, por lo tanto, se usaron para calcular la unión de SEC1 a las células primarias en estas especies. Para fines de análisis, las células T CD8+ se definieron como células con un tamaño y granularidad de linfocitos que expresaban la siguiente combinación de

marcadores moleculares: CD3+CD4-CD8+. De manera similar, las Treg murinas demostraron la expresión más alta de TIGIT y, por lo tanto, se usaron para estos cálculos. Las células Treg murinas se definieron como células CD4+CD8-CD25+FoxP3+ de tamaño y granularidad de linfocitos. Los valores de KD se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Medición de KD para la unión de SEC1 a la superficie celular TIGIT en células primarias

Células	K _D promedio (M)	n
CD8 humano	3,6E-9	1
CD8 de Mono Cynomolgus	Sin unión	1
Treg de ratón	4,1E-10	2

Ensayo de Jurkat con TIGIT modificado/anti-CD3 HT-1080

La SEC1 antagoniza la función de TIGIT en el ensayo de cocultivo Jurkat con TIGIT humano modificado/anti-CD3 HT-1080 descrito en el Ejemplo 7. El experimento se realizó 3 veces, y la EC 50 promedio fue de 8,5 nM. En comparación, la EC 50 promedio para MAB10 en este ensayo es 0,14 nM.

Al igual que MAB10, la SEC1 se ha descrito como un anticuerpo bloqueador de ligandos, y ambos anticuerpos inhiben la función de TIGIT en un ensayo de cocultivo Jurkat con TIGIT modificado/anti-CD3 scFv HT-1080.

Ejemplo 9: Aumento de la producción de citocinas en células T humanas estimuladas de manera subóptima después del tratamiento con MAB10

Se desarrolló un estudio para determinar si MAB10 es eficaz en un sistema celular in vitro mediante el uso de células T primarias humanas obtenidas de donantes sanos. Se usaron dos formas diferentes del ensayo: estimulación de células T dentro de una mezcla de PBMC y estimulación de células T CD4+ después del aislamiento de PBMC. La TIGIT se expresa en células T CD8+ intratumorales agotadas, NK y células T reguladoras. Este estudio se diseñó para identificar y obtener células T primarias humanas que expresen TIGIT más fácilmente disponibles para usarlas como un sistema sustituto para las células diana intratumorales.

En las células T CD4+, la expresión de TIGIT se restringe principalmente a las células de memoria (CD45RO+). La estimulación subóptima de las células T CD4+ permite ensayar la eficacia de MAB10 mediante la medición del aumento de la producción de IFN- γ tras la inhibición de las interacciones TIGIT-ligando.

Las células T primarias humanas se obtuvieron de donantes sanos. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica total (PBMC) de preparaciones de leucoaféresis y, a su vez, se aislaron células T CD4+ de PBMC.

Las PBMC se purificaron mediante el uso de gradientes de densidad de Ficoll®. Luego se usaron las PBMC para purificar células CD4+ mediante el uso de selección negativa (kit de aislamiento de células T CD4, Miltenyi) siguiendo el protocolo del fabricante.

Análisis FACS de marcadores claves en células T CD4+humanas.

Los linfocitos T CD4+ se estimularon de forma subóptima con el anticuerpo anti-CD3 unido a la placa (1 μ g/ml) y el anticuerpo anti-CD28 soluble (2 μ g/ml) durante 60 horas. Para la tinción y el análisis FACS, se usaron células de muestras no estimuladas y estimuladas. Se usaron los siguientes anticuerpos para la tinción: anti-TIGIT-PE-Cy7, anti-PVR-PE, anti-CD4-APC-eFluor780 y anti-CD45RA-APC, anti-CD45RO PerCP-eFluor710 y CD226-FITC. Las células se analizaron por citometría de flujo mediante el uso de un instrumento BD LSRFortessa™.

Se logró una estimulación subóptima de las PBMC mediante la adición de concentraciones bajas del anticuerpo anti-CD3 (0,2 μ g/ml). La estimulación subóptima de las células T CD4+ se logró mediante el cultivo de las células en placas de fondo plano de 96 pocillos que se recubrieron previamente con 1 μ g/mL del anticuerpo anti-CD3 y 2 μ g/mL del anticuerpo anti-CD28 soluble. Después de 60 horas de cultivo, los sobrenadantes se recolectaron y congelaron para la cuantificación de citocinas mediante el uso de tecnología ELISA, AlphaLISA® o múltiplex/Luminex®. El efecto de la adición de MAB10 se comparó con la adición de un anticuerpo IgG4 control no específico.

Los linfocitos T CD4+ purificados se dejaron sin estimular o se estimularon durante 60 horas mediante el uso del anticuerpo anti-CD3 unido a la placa (1 μ g/ml) y del anticuerpo anti-CD28 soluble (2 μ g/ml). El análisis FACS se realizó tanto en células no estimuladas (Figura 5A) como estimuladas (Figura 5B). Se calcularon los porcentajes de población y la intensidad de fluorescencia media (MFI). El análisis de expresión de los marcadores celulares TIGIT, PVR y CD226 antes y después de la activación mostró que el porcentaje de células positivas tanto para PVR como para CD226 aumenta con la activación. Para TIGIT, el porcentaje de células TIGIT positivas solo aumentó moderadamente con estas condiciones de activación, pero los valores de MFI indicaron una clara regulación al alza de la expresión de TIGIT en la población de células positivas. El análisis FACS también confirmó que la expresión de

TIGIT se restringía principalmente a las células de memoria (CD45RO+). Los linfocitos T CD4+ de un donante representativo se tiñeron para los marcadores CD45RA (marcador de linfocitos T vírgenes) y CD45RO (marcador de linfocitos T activados o de memoria) para diferenciar los linfocitos T vírgenes y los de memoria. Los niveles de expresión de TIGIT se analizaron dentro de cada una de estas poblaciones (véase Figura 5C).

Las PBMC purificadas obtenidas de donantes sanos se estimularon durante 60 horas mediante el uso de un anticuerpo anti-CD3 soluble (0,2 µg/ml) en presencia de diferentes concentraciones de un MAB o un anticuerpo IgG4 control. Los sobrenadantes de cultivos celulares se recolectaron y usaron para medir la producción de citocinas proinflamatorias. El análisis de las muestras de dos donantes humanos, ilustrado en las Figuras 6A-6K, muestra que el tratamiento con cada uno de los MAB induce la regulación al alza de IFN-γ. Luego se usó MAB10 para inducir la producción de varias citocinas proinflamatorias en PBMC del Donante 1, incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNF, Figura 6L), linfotoxina alfa (LT-α, Figura 6M) e interferón gamma (IFN-γ, Figura 6N). Un análisis gráfico de la EC50 para IFN-γ se muestra en la Figura 6O. Las PBMC del Donante 2 se trataron de manera similar con MAB10 y se indujeron citocinas como se muestra en la Figura 7A (IFN-γ), Figura 7B (TNF), Figura 7C (IL-6), Figura 7D (GM-CSF) y Figura 7E (LT-α). El valor de EC50 para MAB10 en este ensayo en los dos donantes probados se promedió como ~16nM, mediante la determinación de la concentración de MAB10 necesaria para inducir el 50 % del aumento de la señal de IFN-γ, TNF y LT-α. En la Tabla 16 se muestra un resumen de los datos de TNF para los dos donantes (Figura 6).

Tabla 16: Resumen de datos para dos donantes (TNF analizado)

Donante	EC ₁₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)	EC ₉₀ (nM)
1	5,02	12,60	31,59
2	18,86	20,60	22,49
Promedio	11,94	16,60	27,04

Los linfocitos T CD4+ purificados obtenidos de 3 donantes sanos diferentes se estimularon durante 60 horas mediante el uso de un anticuerpo anti-CD3 unido a la placa (1 µg/ml) y un anticuerpo anti-CD28 soluble (2 µg/ml) en presencia de diferentes concentraciones de un anticuerpo IgG4 control o MAB10. Los sobrenadantes de cultivos celulares se recolectaron y usaron para medir los niveles de producción de IFN-γ.

En estos linfocitos T CD4+ estimulados de manera subóptima, la adición de MAB10 da como resultado una regulación al alza de IFN-γ de una manera dependiente de la dosis en los tres donantes, lo que demuestra la función antagonista anti-TIGIT de MAB10 (ver Figura 8A (Donante 1), Figura 8B (Donante 2), y Figura 8C (Donante 3)). La producción de IFN-γ en células tratadas con MAB10 (barras negras) o el control de isotipo IgG4 (barras gris claro) se muestra en el panel izquierdo de cada figura. El valor promedio de EC50 para MAB10 en este ensayo se calculó como 1,02 nM mediante la determinación de la concentración de MAB10 requerida para inducir el 50 % del aumento en la señal de IFN-γ (representada en el panel derecho de cada una de las Figuras 8A-8C). Los datos se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17: Resumen de datos de tres donantes

Donante	EC ₁₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)	EC ₉₀ (nM)
1	0,37	1,00	2,72
2	0,85	0,94	1,04
3	1,05	1,12	1,19
Promedio	0,75	1,02	1,65

Como se describió anteriormente, la adición de MAB10 a células T humanas estimuladas de manera subóptima antagoniza la función TIGIT e induce la regulación positiva de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IFN-γ y TNF) en comparación con un anticuerpo IgG4 control no específico. Este efecto es dependiente de la dosis con una CE 50 estimada de 1 nM para el ensayo de células T CD4+ aisladas. Estos datos demuestran la eficacia in vitro de MAB10 en células T humanas primarias normales.

Ejemplo 10: Caracterización de MAB10 en el bioensayo combinado PD-1/TIGIT

El PD-1 es un receptor inmunoinhibidor expresado en células T y células B activadas y desempeña un papel fundamental en la regulación de las respuestas inmunitarias a antígenos y autoantígenos tumorales. El acoplamiento de PD-1 con cualquiera de sus ligandos, PD-L1 o PD-L2, en una célula adyacente inhibe la señalización del receptor de células T (TCR) y la proliferación mediada por TCR, la activación transcripcional y la producción de citocinas. Los anticuerpos terapéuticos y las proteínas de fusión Fc diseñadas para bloquear la interacción PD-1/PD-L1 muestran resultados prometedores en ensayos clínicos para el tratamiento de una variedad de cánceres.

El bioensayo combinado PD-1/TIGIT (Promega) es un mecanismo biológicamente relevante de ensayo basado en la acción que puede usarse para medir la potencia y la estabilidad de anticuerpos y otros productos biológicos diseñados para bloquear las interacciones PD-1/PD-L1 y TIGIT/CD155 en combinación. El ensayo consta de dos líneas celulares modificadas genéticamente: Células efectoras PD-1/TIGIT, que son células T Jurkat que expresan de manera estable PD-1 humano, TIGIT y un indicador de luciferasa, y células PD-L1/CD155 APC/CHO-K1, que son células CHO-K1 que expresan de manera estable PD-L1 humano, CD155 humano y una proteína de superficie celular (en este caso, TIGIT) modificados para activar TCR afines de manera independiente del antígeno.

Cuando los dos tipos de células se cultivan conjuntamente, las interacciones PD-1/PD-L1 y TIGIT/CD155 inhiben la señalización de TCR y la actividad de luciferasa. La adición de un anticuerpo, por ejemplo, una ABP descrita en la presente descripción o conocida en la técnica, que se une a TIGIT y bloquea la unión del ligando (por ejemplo, CD155), en combinación con un segundo anticuerpo que bloquea la interacción de PD-1 con su ligando (por ejemplo, PD-L1), libera la señal inhibitoria y da como resultado la señalización de TCR y la actividad de luciferasa mediada por NFAT.

La Figura 9A muestra los resultados del ensayo en donde se usó una relación 1:1 de MAB10 y pembrolizumab (anticuerpo anti-PD-1). Las concentraciones de cada anticuerpo fueron 25, 10, 4, 1,6, 0,64, 0,256, 0,1024, 0,04096 y 0,016384 µg/ml. Se usó una IgG4 no dirigida como control. Como se muestra en la Figura, solo la combinación de MAB10 y pembrolizumab (EC50 de 5,06 nM) bloqueó la unión lo suficiente como para inducir actividad de luciferasa en las células Jurkat. Ni el control IgG4 solo ni la combinación de IgG4 + MAB10 indujeron actividad de luciferasa.

Luego se repitió el ensayo con una dosis fija de 1 µg/ml de pembrolizumab (y una dosis fija de 1 µg/ml del control IgG4) y una dosis variable de MAB10 (50, 20, 8, 3,2, 1,28, 0,512, 0,2048, 0,08192 y 0,032768 µg/ml). Como se muestra en la Figura 9B, mientras que la dosis fija de pembrolizumab dio como resultado un nivel bajo de activación de la inducción de luciferasa, la combinación de pembrolizumab y MAB10 fue mucho más eficaz en la inducción de luciferasa, con una EC50 de 0,78 nM. Como en la Figura 9A, ni el control IgG4 solo ni la combinación de IgG4 + MAB10 indujeron actividad de luciferasa.

Ejemplo 11: Terapia combinada de células T CMV+ con MAB10 y Pembrolizumab

Se usó un ensayo de linfoproliferación para evaluar las respuestas de células T en células T positivas para citomegalovirus (CMV+). Se adquirieron PBMC de donantes individuales que se cribaron para determinar la reactividad al antígeno CMV de Astarte Biologics (Bothell, WA). Los lisados celulares de células infectadas con CMV también se adquirieron de Astarte Biologics. Las PBMC se colocaron en placas y la estimulación específica del antígeno se realiza mediante la adición del lisado celular, que estimula las células T CMV+ en la muestra. Se añadieron MAB10, un control IgG4 y/o el anticuerpo anti-PD-1 pembrolizumab. Las células se cultivaron durante cinco días y los sobrenadantes se recogieron y analizaron para determinar la producción de la citocina efectora TNF. Se recogieron más datos mediante la tinción de citocinas intracelulares para otras moléculas efectoras, incluidas IL-2, IFN-γ, perforina y granzima-B.

Las células de un solo donante (Donante 1) se estimularon y cultivaron como se describió anteriormente. Como se muestra en la Figura 10, al seleccionar las células CD4+, la incubación con MAB10 (barras negras) aumenta la producción de citocinas efectoras en una forma dependiente de la dosis, medida por tinción intracelular, que incluye TNF (Figura 10A), IL-2 (Figura 10B) e IFN-γ (Figura 10C) en mayor medida que las células incubadas con el control IgG4 (barras blancas). La incubación con MAB10 también aumenta la proporción de células T CD4+ activadas específicas de antígeno, como se muestra en la Figura 10D, en la que las células que se trataron con 20 µg/ml del control IgG4 o MAB10 se analizaron mediante FACS mediante la expresión de CD3 (un marcador de células T maduras) y la expresión de TNF e IL-2.

Se obtuvieron resultados similares mediante la selección de las células CD8+. Como se muestra en la Figura 11, en las células CD8+ seleccionadas, la incubación con MAB10 (barras negras) aumenta la producción de citocinas efectoras en una forma dependiente de la dosis, que incluye TNF (Figura 11A), perforina (Figura 11B) y granzima B (Figura 11C) en comparación con las células incubadas con el control IgG4 (barras blancas). La perforina y la granzima B son marcadores de linfocitos T citotóxicos activados. La incubación con MAB10 también aumenta la proporción de células T CD8+ activadas específicas del antígeno, como se muestra en la Figura 11D. Las células que se trataron con 20 µg/ml del control IgG4 o MAB10 se analizaron por FACS por expresión de CD3 y expresión de perforina y granzima B.

Se usaron células del mismo donante en un conjunto similar de experimentos para mostrar que el bloqueo por MAB10 amplifica las respuestas de células T CD8+ específicas de CMV. Las células se incubaron con un intervalo de concentraciones de MAB10 (barras negras) o el control IgG4 (barras blancas) y se analizó el porcentaje de perforina + granzima B+ de la población positiva doble (Figura 12A) o IFN-γ + TNF+ (Figura 12C). Las Figuras 12B (análisis de perforina + granzima B+) y 12D (análisis de IFN-γ + TNF+) muestran la proporción de células doblemente positivas al comparar las células tratadas con 20 µg/ml del anticuerpo control (paneles de la izquierda) o

20 µg/ml de MAB10 (paneles derechos). Las células tratadas con MAB10 mostraron una producción mucho mayor de citocinas efectoras en comparación con las células tratadas con control.

El efecto combinatorio de MAB10 y el anticuerpo PD-1 pembrolizumab se probó mediante el uso del mismo donante como se describió anteriormente. Las células se estimularon con lisados de CMV como se describió anteriormente y se trataron con 2 µg/ml de pembrolizumab o IgG4 control y 10, 20 o 40 µg/ml del anticuerpo control o MAB10, y se midió la producción de TNF en el sobrenadante. Como se muestra en la Figura 13, se analizaron cuatro grupos de células, tratadas con el control IgG4 (barras blancas, grupo más a la izquierda), una cantidad constante del control IgG4 y una titulación de MAB10 (barras gris oscuro, segundo grupo desde la izquierda), una cantidad constante de pembrolizumab y una titulación del control IgG4 (barras de color gris claro, segundo grupo desde la derecha), o una cantidad constante de pembrolizumab y una titulación de MAB10 (barras negras, grupo de la derecha). La combinación de pembrolizumab y MAB10 aumentó la producción de TNF por encima del efecto observado con los agentes individuales.

La combinación se probó nuevamente en tres donantes diferentes, mediante el uso del ensayo descrito anteriormente. Las células se estimularon con lisado de CMV y se trataron con 20 µg/ml de MAB10 o 20 µg/ml del anticuerpo IgG4 control y una titulación de pembrolizumab, y se midió la producción de TNF. Como se muestra en la Figura 14A (Donante 1), Figura 14B (Donante 2) y Figura 14C (Donante 3), la adición de MAB10 (barras negras), solo o en combinación con concentraciones crecientes de pembrolizumab, da como resultado una mayor producción de TNF en comparación con el grupo control anticuerpo + pembrolizumab (barras blancas). Adicionalmente, el MAB10 (barras negras) en combinación con pembrolizumab también resultó en un aumento en la activación en comparación con MAB10 solo. Las diferencias estadísticas se calcularon entre los grupos MAB10 solo y MAB10 + pembrolizumab mediante el análisis de la prueba T de Student (*=p<0,05, **=p<0,01, ***=p<0,005, ****=p<0,001)

Tomados en conjunto, los datos presentados en el ejemplo demuestran un claro efecto dependiente de la dosis de MAB10 como agente único en ensayos de recuerdo específicos de antígeno. Además, los datos muestran un aumento en la eficacia cuando se combinan MAB10 y pembrolizumab en donantes múltiples, lo que indica el valor de las ABP descritas en la presente descripción y los inhibidores de PD-1 o los inhibidores de PD-L1 como terapias de combinación.

Anexo A: tabla de referencia de secuencias

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
1	hTIGIT		MRWCLLLIWAQGLRQAPLASGMMTGTIETTGNISAE KGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNAD LGWHISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCI YHTYDPDGTGTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIPLLGAM AATLVVICTAVIVVVALTRKKKALRIHSVEGDLRRK SAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLCGEQRGED CAELHDYFNVLSYRSLGNCSSFTTETG
2	cTIGIT		MRWCLFLIWAQGLRQAPLASGMMTGTIETTGNISAK KGGSVILQCHLSSTMAQVTQVNWEQHDHSLLAIRN AELGWHIYPAFKDRVAPGPGLGLTLQSLTMNDTGEY FCTYHTYDPGTGTGRIFLEVLESSVAEHSARFQIPLL GAMAMMLVVICIAVIVVVLARKKKSLRIHSVESGL QRKSTGQEEQIPSPSPPGSCVQAEAAPAGLCGEQQ GDDCAELHDYFNVLSYRSLGSCSSFTTETG
3	mTIGIT		MHGWLLLWVQGLIQAFLATGATAGTIDTKRNI AEEGGSVILQCHFSSDTAEVTQVDWKQDQLLAIYS VDLGWHVAVSFSDRVVPGPSLGLTFQSLTMNDTGE YFCTYHTYPGGIYKGRIFLKVQESSVAQFQTAPLGGT MAAVLGLICLMVTGVTVLARKKSIRMHSIESGLGRT EAEPQEWNLRLSSPGSPVQTQTAPAGPCGEQAEDD YADPQEYFNVLSYRSLESFIAVSKTG
4	MAB1-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGSITSSSYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLKSRTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWA FDPWGQGT LVTVSS
5	MAB2-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGSISSSKYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAF DPWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	6	MAB3-IgG4 VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAF DPWGQGTLLTVSS
10	7	MAB4-IgG4 VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAF DPWGQGTLLTVSS
15	8	MAB5-IgG4 VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWA FDPWGQGTLLTVSS
20	9	MAB6-IgG4 VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYNPSLKSRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSD DIWGQGTMTVTSS
25	10	MAB7-IgG4 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGVYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYNNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSD FDIWGQGTMTVTSS
30	11	MAB8-IgG4 VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIASGSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYNPSLKSRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSD DIWGQGTMTVTSS
35	12	MAB9-IgG4 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYNNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSD FDIWGQGTMTVTSS
40	13	MAB10-IgG4 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYNNPSLKSRATISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKR SFDIWGQGTMTVTSS
45	14	MAB11-IgG4 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYNNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKR SFDIWGQGTMTVTSS
50	15	MAB12-IgG4 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTASGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYNNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKR SFDIWGQGTMTVTSS
55	16	MAB13-IgG4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGNYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARGGRRTTWI GAFDIWGQGTMTVTSS
60	17	MAB14-IgG4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSAQKFQGRVTMT TRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARGGRRTTWIG AFDIWGQGTMTVTSS
65	18	MAB15-IgG4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARGGRRTTWIGA FDIWGQGTMTVTSS

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	19	MAB16-IgG4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRRTTWIGA LDIWGQGTMTVTSS
10	20	MAB17-IgG4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMT TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRRTTWIG ALDIWGQGTMTVTSS
15	21	MAB18-IgG4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMT TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRRTTWIG AFDIWGQGTMTVTSS
20	22	MAB19-IgG4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMG WVRQAPGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSY YPAYLDYWGGQGTMTVTSS
25	23	MAB20-IgG4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMG WVRQAPGQGLEWVGIINPSMGATSYAQKFQGRVTMT TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYY PAYLDYWGGQGTMTVTSS
30	24	MAB21-IgG4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMG WVRQAPGQGLEWMGIINPSMGATSYTQKFRGRVTMT TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYY PAYLDYWGGQGTMTVTSS
35	25	MAB1-IgG4 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLT SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
40	25	MAB2-IgG4 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLT SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
45	25	MAB3-IgG4 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLT SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
50	25	MAB4-IgG4 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLT SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
55	25	MAB5-IgG4 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLT SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
60	26	MAB6-IgG4 VL	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKEIK
65	26	MAB7-IgG4 VL	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKEIK
	26	MAB8-IgG4 VL	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKEIK
	26	MAB9-IgG4 VL	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKEIK

	SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	26	MAB10-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK
	26	MAB11-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK
10	26	MAB12-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK
15	27	MAB13-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVVPPLTFGGGTKVEIK
20	27	MAB14-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVVPPLTFGGGTKVEIK
25	27	MAB15-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVVPPLTFGGGTKVEIK
30	27	MAB16-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVVPPLTFGGGTKVEIK
	27	MAB17-IgG4	VL	
35	27	MAB18-IgG4	VL	
	28	MAB19-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVVPPLTFGGGTKVEIK EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVVPPLTFGGGTKVEIK EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK
40				
45				
50				
55	28	MAB20-IgG4	VL	
	28	MAB21-IgG4	VL	
60	29	MAB1-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP
	29	MAB2-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP
65	29	MAB3-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP
	30	MAB4-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGGAWAFDP

ES 2 910 027 T3

	SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	29	MAB5-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYSAAWAFDP
	31	MAB6-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
10	31	MAB7-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
	31	MAB8-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
15	31	MAB9-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
	32	MAB10-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLALNKRSFDI
20	32	MAB11-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLALNKRSFDI
	32	MAB12-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLALNKRSFDI
25	33	MAB13-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
	33	MAB14-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
30	33	MAB15-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
	34	MAB16-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGALDI
35	34	MAB17-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGALDI
	33	MAB18-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
40	35	MAB19-IgG4	H3-IMGT	ARLHVSGSYYPAYLDY
	35	MAB20-IgG4	H3-IMGT	ARLHVSGSYYPAYLDY
45	35	MAB21-IgG4	H3-IMGT	ARLHVSGSYYPAYLDY
	36	MAB1-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGATFYNP SLKS
50	37	MAB2-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNP SLKS
	37	MAB3-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNP SLKS
55	37	MAB4-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNP SLKS
	38	MAB5-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNP SLKG
60	39	MAB6-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGGTYNP SLKS
	40	MAB7-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYNP SLKS
65	41	MAB8-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGQTYNP SLKS

ES 2 910 027 T3

	SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	40	MAB9-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
	40	MAB10-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
	40	MAB11-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
10	40	MAB12-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
	42	MAB13-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYAQKFQG
15	42	MAB14-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYAQKFQG
	43	MAB15-IgG4	H2-Kabat	IINPSIGLTSYARKFQG
20	43	MAB16-IgG4	H2-Kabat	IINPSIGLTSYARKFQG
	44	MAB17-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYARKFQG
25	44	MAB18-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYARKFQG
	45	MAB19-IgG4	H2-Kabat	VINPSMGATSYAQKFQG
30	46	MAB20-IgG4	H2-Kabat	IINPSMGATSYAQKFQG
	47	MAB21-IgG4	H2-Kabat	IINPSMGATSYTQKFRG
35	48	MAB1-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSITSSSYWG
	49	MAB2-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSKYYWG
	50	MAB3-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSTSHYWG
45	50	MAB4-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSTSHYWG
	50	MAB5-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSTSHYWG
50	51	MAB6-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGSYYWG
	52	MAB7-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGVYYWG
55	53	MAB8-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIASGSYYWG
	54	MAB9-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGL YYWG
60	54	MAB10-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGL YYWG
	54	MAB11-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGL YYWG
65	54	MAB12-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGL YYWG

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
55	IgG4	Constante, estabilización de bisagra S228P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG K
56	IgG4	Constante S228P, N297A, C terminal de Lys eliminado	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
57	IgG1	Constante (alotipo G1m(3))	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS LSPGK
58	MAB13-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFGNYYMH
59	MAB14-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFPAYMH
60	MAB15-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFREYYMH
60	MAB16-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFREYYMH
61	MAB17-IgG4	H1-Chothia+ Kabat	YTFPAYIH
59	MAB18-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFPAYMH
62	MAB19-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFTSHYMG
62	MAB20-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFTSHYMG
62	MAB21-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFTSHYMG
63	MAB1-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQHFNLP
63	MAB2-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQHFNLP
63	MAB3-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQHFNLP

	SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	63	MAB4-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQHFNLP T
	63	MAB5-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQHFNLP T
10	64	MAB6-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQHTVRPPL T
	64	MAB7-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQHTVRPPL T
15	64	MAB8-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQHTVRPPL T
	64	MAB9-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQHTVRPPL T
20	64	MAB10-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQHTVRPPL T
	64	MAB11-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQHTVRPPL T
25	64	MAB12-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQHTVRPPL T
	65	MAB13-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQYVWPPL T
30	65	MAB14-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQYVWPPL T
	65	MAB15-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQYVWPPL T
35	65	MAB16-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQYVWPPL T
	65	MAB17-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQYVWPPL T
40	65	MAB18-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQYVWPPL T
	66	MAB19-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQYIVFPWT
45	66	MAB20-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQYIVFPWT
	66	MAB21-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT	QQYIVFPWT
50	67	MAB1-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
	67	MAB2-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
55	67	MAB3-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
	67	MAB4-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
60	67	MAB5-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	DASNRAT
	68	MAB6-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRA T
65	68	MAB7-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRA T

	SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	68	MAB8-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRA T
	68	MAB9-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRA T
	68	MAB10-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRA T
10	68	MAB11-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRA T
	68	MAB12-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASSRA T
	69	MAB13-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRA T
15	69	MAB14-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRA T
	69	MAB15-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRA T
	69	MAB16-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRA T
20	69	MAB17-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRA T
	69	MAB18-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRA T
	69	MAB19-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRA T
25	69	MAB20-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRA T
	69	MAB21-IgG4	L2 - Chothia/Kabat	GASTRA T
	70	MAB1-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSYLA
30	70	MAB2-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSYLA
	70	MAB3-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSYLA
	70	MAB4-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSYLA
35	70	MAB5-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSYLA
	71	MAB6-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
	71	MAB7-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
40	71	MAB8-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
	71	MAB9-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
	71	MAB10-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
45	71	MAB11-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
	71	MAB12-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
	71	MAB13-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
50	71	MAB14-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
	71	MAB15-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
	71	MAB16-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
55	71	MAB17-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
	71	MAB18-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
	71	MAB19-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
60	71	MAB20-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
	71	MAB21-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
	71	MAB22-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
65	71	MAB23-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
	71	MAB24-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
	71	MAB25-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
71	MAB12-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
72	MAB13-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB14-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB15-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB16-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB17-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB18-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB19-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB20-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB21-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
73	SEC1	Cadena pesada de IgG4 S228P humana	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHW VRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDN NAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDS WGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNK GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLGK
74	SEC1	Región variable de la cadena pesada	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHW VRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDN NAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDS WGQGTTLVTVSS
75	SEC1	Cadena kappa humana SEC1	DIVMTQSPSSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSYSGVKE NLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGS GTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTK LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
76	SEC1	Región variable de la cadena ligera	DIVMTQSPSSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSYSGVKE NLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGS GTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTK LEIK

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5 10 15	77 SEC1	Cadena pesada de IgG2a N297A de ratón	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHW VRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDN NAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDS WGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDITGSSVTL GCLVKGYFPEPVTLTVNNGSGLSSGVTFTPAVLQSDL YTLSSSVTVTSSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEP RGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMI SPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNVEVHTAQTQT HREDYASTLRVVSALPIQHQQDWMMSGKEFKCKVNNK DLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQV TLTCMVTDFMPEDIVVEWTNNGKTELNYKNTPEVL DSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLH NHHTTKSFSRTPGK
20	74 SEC1	Región variable de la cadena pesada	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHW VRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDN NAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDS WGQGTLVTVSS
25	78 SEC1	Cadena kappa de ratón	DIVMTQSPSSSLAVSPGKEVTMTCKSSQSLYYSGVKE NLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGS GTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTK LEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKSTYSMS STLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKSTSTPIVKSFNRE C
30	76 SEC1	Región variable de la cadena ligera	DIVMTQSPSSSLAVSPGKEVTMTCKSSQSLYYSGVKE NLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGS GTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTK LEIK
35 40 45	79 MAB1	IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLSRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYGSAWA FDPWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
50 55 60	80 MAB1	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLSRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYGSAWA FDPWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	81	MAB1	Kappa de longitud completa
10	82	MAB2	IgG4 S228P de longitud completa
15	83	MAB2	IgG1 de longitud completa
20	81	MAB2	Kappa de longitud completa
25	84	MAB3	IgG4 S228P de longitud completa
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
85	MAB3	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNP SLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAF DPWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	MAB3	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQHFNLP TFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
86	MAB4	IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNP SLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGGA WAF DPWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKV RVEPKSGYPPCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
87	MAB4	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNP SLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGGA WAF DPWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	MAB4	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQHFNLP TFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
88	MAB5	IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNP SLKGRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWA FDPWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSV VTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVE SKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
89	MAB5	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNP SLKGRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWA FDPWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSV VTPSSSLGKTYTCNV NHKPSNTKV DK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCV VVDVVSQEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSV M HEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	MAB5	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
90	MAB6	IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYYNP SLKSRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLT LNKRSF DIWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSV VTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKV DK RVE SKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCV VVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALH NHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
91	MAB6	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTNLKRSF DIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
92	MAB6	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
93	MAB7	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGVYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTNLKRS FDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
94	MAB7	IgG1 de longitud completa	QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGVYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTNLKRS FDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
92	MAB7	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	95	MAB8	IgG4 S228P de longitud completa
10			QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTNLKRSF DIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
20	96	MAB8	IgG1 de longitud completa
25			QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTNLKRSF DIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
35	92	MAB8	Kappa de longitud completa
			EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
40	97	MAB9	IgG4 S228P de longitud completa
45			QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTNLKRS FDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
50			
55	98	MAB9	IgG1 de longitud completa
			QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTNLKRS FDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5			RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
10	92	MAB9	Kappa de longitud completa
15			EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
20	99	MAB10	IgG4 S228P de longitud completa
25			QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDGVLALNKR SFDIWGQGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTCTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
30	100	MAB10	IgG1 de longitud completa
35			QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDGVLALNKR SFDIWGQGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
40	92	MAB10	Kappa de longitud completa
45			EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
50	101	MAB11	IgG4 S228P de longitud completa
55			QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDGVLALNKR SFDIWGQGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTCTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
60			

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5			SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
10	102	MAB11	IgG1 de longitud completa
15			QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKR SFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGDSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
20	92	MAB11	Kappa de longitud completa
25			EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
30	103	MAB12	IgG4 S228P de longitud completa
35			QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTASGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKR SFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
40	104	MAB12	IgG1 de longitud completa
45			QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTASGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKR SFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGDSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
50	92	MAB12	Kappa de longitud completa
55			EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
60			
65			

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
105	MAB13	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGNYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMESSLRSEDNAVYYCARGGRTTWI GAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNGKLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH ALHNHYTQKSLSLGLGK
106	MAB13	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGNYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMESSLRSEDNAVYYCARGGRTTWI GAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVESKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	MAB13	Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVWPPLTFGGGTKVEIKR TVAAPSIVFIPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
108	MAB14	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMESSLRSEDNAVYYCARGGRTTWIG AFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH ALHNHYTQKSLSLGLGK
109	MAB14	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMESSLRSEDNAVYYCARGGRTTWIG AFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5			HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
10	107	MAB14	Kappa de longitud completa
15			EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVVPPLTFGGGTKEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
20	110	MAB15	IgG4 S228P de longitud completa
25			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMT RDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGA FDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
30	111	MAB15	IgG1 de longitud completa
35			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMT RDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGA FDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
45	107	MAB15	Kappa de longitud completa
50			EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVVPPLTFGGGTKEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
55	112	MAB16	IgG4 S228P de longitud completa
60			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMT RDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGA LDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
65			

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	113	MAB16	IgG1 de longitud completa
10			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGA LDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
20	107	MAB16	Kappa de longitud completa
25			EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVWPPLTFGGGTKEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
30	114	MAB17	IgG4 S228P de longitud completa
35			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIG ALDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLGLK
40	115	MAB17	IgG1 de longitud completa
45			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIG ALDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
50	107	MAB17	Kappa de longitud completa
55			EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVWPPLTFGGGTKEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
60	116	MAB18	IgG4 S228P de longitud completa
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMH

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5			WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCARGGRTTWIG AFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVTVTPSSSLGKTKYTCNVDPHKPSNTKVD 10 KRVEISKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVTLHQQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK 15 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLGLGK
20	117	MAB18	IgG1 de longitud completa
25			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAAYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCARGGRTTWIG AFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVTVTPSSSLGKTYICNVNHNKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVTLHQQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV 30 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
35	107	MAB18	Kappa de longitud completa
			EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVWPPLTFGGGTKEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTSL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
40	118	MAB19	IgG4 S228P de longitud completa
45			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMG WVRQAPGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCARLHVSGSY YPAYLDYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGKTKYTCNVDPHKPSN TKVDKRVEISKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVTLHQQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV 50 MHEALHNHYTQKSLSLGLGK
55	119	MAB19	IgG1 de longitud completa
60			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMG WVRQAPGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCARLHVSGSY YPAYLDYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGKTYICNVNHNKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVTLHQQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS 65 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	120	MAB19	Kappa de longitud completa
10	121	MAB20	IgG4 S228P de longitud completa
15	122	MAB20	IgG1 de longitud completa
20	120	MAB20	Kappa de longitud completa
25	123	MAB21	IgG4 S228P de longitud completa
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
124	MAB21	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMG WVRQAPGQGLEWMGIINPSMGATSYTQKFRGRVTM TRDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARLHVSGSY PAYLDYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	MAB21	Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
125	IgG1	Constante (alotipo G1m(17,1), N297A)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
126	Kappa	Constante	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLT LSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC
127	Enlazador		GGGGS
128 ... 137 - Véase otras partes de esta descripción y la versión electrónica del Listado de Secuencias presentado aquí.			
138	mTIGIT2		MHGWLIVVWVQGLIQAFLATAIGATAGTIDTKRNI SAEEGGSVILQCHFSSDTAEVTQVDWKQDQLLAIY SVDLGWHVASVFSDRVVPGPSLGLTFQSLTMNDTGE YFCTYHTYPGGIYKGRIFLKVQESSDDRNGLAQFQT APLGGTMAAVLGLICLMVTGVTVLARKDKSIRMHSI ESGLGRTEAEPQEWNLRLSSPGSPVQTQTAPAGPC GEQAEDDYADPQEYFNVL SYRSLSFIAVSKTG

Listado de secuencias

<110> HICKLIN, Daniel y otros

<120> PROTEÍNAS DE UNIÓN A ANTÍGENO ANTI-TIGIT Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

<130> 037856.0002

<150> US 62/235,990

<151> 2015-10-01

<160> 138

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_característica
 <222> (1)..(244)
 <223> hTIGIT

<400> 1

```

Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1      5      10      15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20      25      30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35      40      45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
50      55      60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser
65      70      75      80

Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln
85      90      95

Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr
100     105     110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu
115     120     125

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
130     135     140

```

ES 2 910 027 T3

Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val
 145 150 155 160

5 Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu
 165 170 175

10 Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser
 180 185 190

15 Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala
 195 200 205

20 Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
 210 215 220

25 Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
 225 230 235 240

Thr Glu Thr Gly

30 <210> 2
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Macaca fascicularis

35 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (1)..(245)
 <223> cTIGIT

40 <400> 2

Met Arg Trp Cys Leu Phe Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
 1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
 20 25 30

45 Ile Ser Ala Lys Lys Gly Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
 35 40 45

50 Ser Thr Met Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln His Asp His
 50 55 60

55 Ser Leu Leu Ala Ile Arg Asn Ala Glu Leu Gly Trp His Ile Tyr Pro
 65 70 75 80

Ala Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu

ES 2 910 027 T3

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

<210> 3
 <211> 241
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (1)..(241)
 <223> mTIGIT
 <400> 3

ES 2 910 027 T3

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

<210> 4
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética - MAB1-IgG4; VH
 <400> 4

ES 2 910 027 T3

1 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 5 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Ser
 10 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 15 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 20 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 25 Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 30 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 35 <210> 5
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Sintética - MAB2-IgG4; VH
 45 <400> 5
 50 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 55 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 60 Lys Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 65 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 70 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

ES 2 910 027 T3

	65					70						75				80
5	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
					85					90					95	
10	Cys	Ala	Arg	Asp	Ala	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ala	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro
				100					105					110		
15	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
			115					120								
20	<210> 6 <211> 123 <212> PRT <213> Secuencia artificial															
25	<220> <223> Sintética - MAB3-IgG4; VH <400> 6															
30	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
	1				5					10					15	
35	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Thr
				20					25					30		
40	Ser	His	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
			35					40					45			
45	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50						55					60				
50	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
	65					70					75				80	
55	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
					85					90					95	
60	Cys	Ala	Arg	Asp	Ala	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ala	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro
				100					105					110		
65	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
			115					120								
55	<210> 7 <211> 123 <212> PRT <213> Secuencia artificial															
60	<220> <223> Sintética - MAB4-IgG4; VH <400> 7															

ES 2 910 027 T3

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 5 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
 20 25 30
 10 Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 15 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 20 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 25 Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 30 <210> 8
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Sintética - MAB5-IgG4; VH
 <400> 8
 40 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 45 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
 20 25 30
 Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 50 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 55 Leu Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 60
 65

ES 2 910 027 T3

	65	70	75	80
5	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	85	90	95
10	Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro	100	105	110
15	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115	120	
20	<210> 9 <211> 123 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética - MAB6-IgG4; VH <400> 9			
25	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	1	5	10
30	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly	20	25	30
35	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	35	40	45
40	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	50	55	60
45	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	65	70	75
50	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	85	90	95
55	Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile	100	105	110
60	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	115	120	
65	<210> 10 <211> 123 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética - MAB7-IgG4; VH <400> 10			

ES 2 910 027 T3

	Gln Val Gln Leu	Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
	1	5	10 15
5	Thr Leu Ser Leu	Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly	
	20	25 30	
10	Val Tyr Tyr Trp	Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
	35	40 45	
15	Trp Ile Gly Ser	Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
	50	55 60	
20	Leu Lys Ser Arg	Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
	65	70 75 80	
25	Ser Leu Lys Leu	Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
	85	90 95	
30	Cys Ala Arg Asp	Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile	
	100	105 110	
35	Trp Gly Gln Gly	Thr Met Val Thr Val Ser Ser	
	115	120	
40	<210> 11		
	<211> 123		
	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
45	<220>		
	<223> Sintética - MAB8-IgG4; VH		
50	<400> 11		
55	Gln Leu Gln Leu	Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
	1	5	10 15
60	Thr Leu Ser Leu	Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ala Ser Gly	
	20	25 30	
65	Ser Tyr Tyr Trp	Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
	35	40 45	
70	Trp Ile Gly Ser	Ile Tyr Tyr Ser Gly Gln Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
	50	55 60	
75	Leu Lys Ser Arg	Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	

ES 2 910 027 T3

	65					70						75				80
5	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
				85						90					95	
10	Cys	Ala	Arg	Asp	Gly	Val	Leu	Thr	Leu	Asn	Lys	Arg	Ser	Phe	Asp	Ile
			100						105					110		
15	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
			115					120								
20	<210>	12														
	<211>	123														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia artificial														
25	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
	1				5					10					15	
30	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Glu	Ser	Gly
			20						25					30		
35	Leu	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
		35					40						45			
40	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50					55						60				
45	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
	65					70				75					80	
50	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
				85						90					95	
55	Cys	Ala	Arg	Asp	Gly	Val	Leu	Thr	Leu	Asn	Lys	Arg	Ser	Phe	Asp	Ile
			100						105					110		
60	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
			115					120								
65	<210>	13														
	<211>	123														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia artificial														
	<220>															
	<223>	Sintética - MAB10-IgG4; VH														
	<400>	13														

ES 2 910 027 T3

		Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln	
		1				5					10					15		
5		Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Glu	Ser	Gly	
					20					25					30			
10		Leu	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
				35					40					45				
15		Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	
			50					55					60					
20		Leu	Lys	Ser	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	
		65					70					75					80	
25		Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	
					85						90					95		
30		Cys	Ala	Arg	Asp	Gly	Val	Leu	Ala	Leu	Asn	Lys	Arg	Ser	Phe	Asp	Ile	
					100					105					110			
35		Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
				115					120									
40	<210>	14																
	<211>	123																
	<212>	PRT																
	<213>	Secuencia artificial																
45	<220>																	
	<223>	Sintética - MAB11-IgG4; VH																
50	<400>	14																
55		Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln	
		1				5					10					15		
60		Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Glu	Ser	Gly	
					20					25					30			
65		Leu	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
				35					40					45				
70		Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	
			50					55					60					
75		Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	

ES 2 910 027 T3

	65					70					75					80
5	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
				85						90					95	
10	Cys	Ala	Arg	Asp	Gly	Val	Leu	Ala	Leu	Asn	Lys	Arg	Ser	Phe	Asp	Ile
				100					105					110		
15	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
			115					120								
20	<210> 15															
	<211> 123															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
25	<220>															
	<223> Sintética - MAB12-IgG4; VH															
	<400> 15															
30	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
	1				5					10					15	
35	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Glu	Ser	Gly
				20					25					30		
40	Leu	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
			35					40					45			
45	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50					55						60				
50	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
	65					70					75					80
55	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
				85						90					95	
60	Cys	Ala	Arg	Asp	Gly	Val	Leu	Ala	Leu	Asn	Lys	Arg	Ser	Phe	Asp	Ile
				100					105					110		
65	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
			115					120								
	<210> 16															
	<211> 121															
55	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Sintética - MAB13-IgG4; VH															
60	<400> 16															

ES 2 910 027 T3

	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 Gly Asn Tyr
	20 25 30
10	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
	35 40 45
15	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
	50 55 60
20	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
	65 70 75 80
25	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
	85 90 95
30	Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
	100 105 110
35	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
	115 120
40	<210> 17 <211> 121 <212> PRT <213> Secuencia artificial
45	<220> <223> Sintética - MAB14-IgG4; VH <400> 17
50	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
	1 5 10 15
55	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr
	20 25 30
60	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
	35 40 45
65	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
	50 55 60
70	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

ES 2 910 027 T3

	65					70					75					80
5	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85						90					95	
	Ala	Arg	Gly	Gly	Arg	Thr	Thr	Trp	Ile	Gly	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly
10			100						105					110		
	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
			115					120								
15	<210> 18															
	<211> 121															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
20	<223> Sintética - MAB15-IgG4; VH															
	<400> 18															
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	Arg	Glu	Tyr
30			20						25					30		
	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35					40					45			
35	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Ile	Gly	Leu	Thr	Ser	Tyr	Ala	Arg	Lys	Phe
	50						55					60				
	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
40	65					70					75					80
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
45				85						90					95	
	Ala	Arg	Gly	Gly	Arg	Thr	Thr	Trp	Ile	Gly	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly
			100						105					110		
50	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
			115					120								
	<210> 19															
	<211> 121															
55	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Sintética - MAB16-IgG4; VH															
60	<400> 19															

ES 2 910 027 T3

1 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 5 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Glu Tyr
 10 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 15 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
 20 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 25 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 30 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
 35 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 40 <210> 20
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Sintética - MAB17-IgG4; VH
 50 <400> 20
 55 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 60 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr
 65 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

ES 2 910 027 T3

	65	70	75	80
5	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95
10	Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly	100	105	110
15	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	115	120	
20	<210> 21 <211> 121 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética - MAB18-IgG4; VH <400> 21			
25	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	1	5	10
30	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr	20	25	30
35	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	35	40	45
40	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe	50	55	60
45	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	65	70	75
50	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95
55	Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly	100	105	110
60	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	115	120	
65	<210> 22 <211> 123 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética - MAB19-IgG4; VH <400> 22			

ES 2 910 027 T3

1 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 5 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
 10 Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 15 Gly Val Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 20 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 25 Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
 30 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 35 <210> 23
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 45 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
 50 Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 55 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 60 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65

ES 2 910 027 T3

	65	70	75	80
5	Met Glu Leu Ser	Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
		85	90	95
10	Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr			
		100	105	110
15	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
		115	120	
	<210> 24			
	<211> 123			
	<212> PRT			
	<213> Secuencia artificial			
20	<220>			
	<223> Sintética - MAB21-IgG4; VH			
	<400> 24			
25	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
	1	5	10	15
30	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His			
		20	25	30
35	Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
		35	40	45
40	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Thr Gln Lys Phe			
		50	55	60
45	Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr			
		65	70	75
50	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
		85	90	95
55	Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr			
		100	105	110
60	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
		115	120	
	<210> 25			
	<211> 106			
	<212> PRT			
	<213> Secuencia artificial			
	<220>			
	<223> Sintética - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; VL			
65	<400> 25			

ES 2 910 027 T3

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

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

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

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

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

 30 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Phe Asn Leu Pro Thr
 85 90 95

 35 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 26

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; VL

<400> 26

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

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

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

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

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

 65 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Thr Val Arg Pro
 85 90 95

 70 Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 27

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; VL

<400> 27

5

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

10

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

15

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

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

20

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

25

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

30

<210> 28

<211> 107

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<

220>

<223> Sintética - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; VL

40 <400> 28

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

45

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

50

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

55

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

60

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Val Phe Pro Trp
 85 90 95

65

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

<210> 29
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB5-IgG4; H3-IMGT
 <400> 29
 10
 Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 1 5 10 15
 <210> 30
 15 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Sintética - MAB4-IgG4; H3-IMGT
 <400> 30
 25
 Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 1 5 10 15
 <210> 31
 <211> 15
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4; H3-IMGT
 35 <400> 31
 Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
 1 5 10 15
 40 <210> 32
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Sintética - MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; H3-IMGT
 <400> 32
 50
 Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
 1 5 10 15
 <210> 33
 <211> 14
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB18-IgG4; H3-IMGT
 60 <400> 33
 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 34
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética - MAB16-IgG4, MAB17-IgG4; H3-IMGT
 <400> 34
 10
 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile
 1 5 10
 15
 <210> 35
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Sintética - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; H3-IMGT
 <400> 35
 25
 Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
 1 5 10 15
 30
 <210> 36
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Sintética - MAB1-IgG4; H2-Kabat
 <400> 36
 40
 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 45
 <210> 37
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética - MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4; H2-Kabat
 <400> 37
 50
 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 55
 <210> 38
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética - MAB5-IgG4; H2-Kabat
 60
 <400> 38
 65
 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 <210> 39

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Sintética - MAB6-IgG4; H2-Kabat
 <400> 39

10 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 40
 <211> 16
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética - MAB7-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; H2-Kabat
 20 <400> 40

25 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 41
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética - MAB8-IgG4; H2-Kabat
 <400> 41

35 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gln Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 42
 40 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 45 <223> Sintética - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4; H2-Kabat
 <400> 42

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

Gly

55 <210> 43
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Sintética - MAB15-IgG4, MAB16-IgG4; H2-Kabat
 <400> 43

65

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

 Gly
 10 <210> 44
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética - MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; H2-Kabat
 15 <400> 44

 Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 20
 Gly
 <210> 45
 <211> 17
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética - MAB19-IgG4; H2-Kabat
 30 <400> 45

 Val Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 35
 Gly
 <210> 46
 40 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Sintética - MAB20-IgG4; H2-Kabat

 <400> 46

 Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 50
 Gly
 55 <210> 47
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 60 <223> Sintética - MAB21-IgG4; H2-Kabat

 <400> 47
 65

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

 Gly

10 <210> 48
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintética - MAB1-IgG4; H1-Chothia + Kabat
 <400> 48

20 Gly Ser Ile Thr Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
 1 5 10

 <210> 49
 <211> 11
 <212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética - MAB2-IgG4; H1-Chothia + Kabat

30 <400> 49

 Gly Ser Ile Ser Ser Ser Lys Tyr Tyr Trp Gly
 1 5 10

35 <210> 50
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética - MAB3-IgG4, MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; H1-Chothia + Kabat
 <400> 50

45 Gly Ser Ile Ser Ser Thr Ser His Tyr Trp Gly
 1 5 10

 <210> 51
 <211> 11
50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética - MAB6-IgG4; H1-Chothia + Kabat

55 <400> 51

 Gly Ser Ile Glu Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
 1 5 10

60 <210> 52
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Sintética - MAB7-IgG4; H1-Chothia + Kabat
<400> 52

5 Gly Ser Ile Glu Ser Gly Val Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética - MAB8-IgG4; H1-Chothia + Kabat

15 <400> 53

Gly Ser Ile Ala Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

20 <210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Sintética - MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 54

30 Gly Ser Ile Glu Ser Gly Leu Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 55

<211> 327

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética - IgG4; Estabilización de bisagra S228P, constante

40 <400> 55

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

45

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

50

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

55

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

60

65

ES 2 910 027 T3

	65		70		75		80
5	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	85		90		95	
10	Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	100		105		110	
15	Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys	115		120		125	
20	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val	130		135		140	
25	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp	145		150		155	160
30	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe	165		170		175	
35	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp	180		185		190	
40	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu	195		200		205	
45	Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg	210		215		220	
50	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys	225		230		235	240
55	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp	245		250		255	
60	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys	260		265		270	
65	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser	275		280		285	
	Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser	290		295		300	
	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser	305		310		315	320
	Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			325			

<210> 56
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 910 027 T3

<220>

<223> Sintética - IgG4; S228P constante, N297A, Lys C terminal eliminada

5 <400> 56

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

ES 2 910 027 T3

	195	200	205
5	Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg 210 215 220		
10	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys 225 230 235 240		
15	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp 245 250 255		
20	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys 260 265 270		
25	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser 275 280 285		
30	Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser 290 295 300		
35	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser 305 310 315 320		
40	Leu Ser Leu Ser Leu Gly 325		
	<210> 57		
	<211> 330		
	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Sintética - IgG1; Constante (alotipo G1m(3))		
45	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys 1 5 10 15		
50	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr 20 25 30		
55	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser 35 40 45		
60	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser 50 55 60		
65	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr 65 70 75 80		

ES 2 910 027 T3

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

60 <210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Sintética - MAB13-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 58

5 Tyr Thr Phe Gly Asn Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética - MAB14-IgG4, MAB18-IgG4; H1-Chothia + Kabat

15 <400> 59

Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr Tyr Met His
1 5

20 <210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintética - MAB15-IgG4, MAB16-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 60

30 Tyr Thr Phe Arg Glu Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética - MAB17-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 61

45 Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
50 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; H1-Chothia + Kabat

55 <400> 62

Tyr Thr Phe Thr Ser His Tyr Met Gly
1 5

60 <210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

65 <220>
<223> Sintética - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 63

5 Gln Gln His Phe Asn Leu Pro Thr
1 5

<210> 64

<211> 10

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Sintética - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 64

20 Gln Gln His Thr Val Arg Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Sintética - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 65

35 Gln Gln Tyr Val Val Trp Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 66

45 Gln Gln Tyr Ile Val Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 67

50 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Sintética - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; L2 - Chothia/Kabat

<400> 67

60 Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

65 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L2 - Chothia/Kabat

<400> 68

5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 69

10

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Sintética - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4, MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L2 - Chothia/Kabat

<400> 69

20

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 70

25

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Sintética - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4; L1 - Chothia/Kabat

<400> 70

35

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 71

<211> 12

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Sintética - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L1 - Chothia/Kabat

<400> 71

50

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

60

<223> Sintética - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4, MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L1 - Chothia/Kabat

<400> 72

65

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 73

ES 2 910 027 T3

<211> 446
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Sintética - SEC1; Cadena pesada de IgG4 S228P humana

<400> 73

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

ES 2 910 027 T3

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

ES 2 910 027 T3

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 5 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 10 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 15 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 20 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 25 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 30 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 35 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 40 <210> 74
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (1)..(119)
 <223> SEC1; Región variable de la cadena pesada
 50 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Thr Gln Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 55 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 60 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 65 Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe

ES 2 910 027 T3

	65		70		75		80									
5	Leu	Gln	Met	Asn	Asp	Leu	Lys	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95		
10	Ala	Arg	Arg	Pro	Leu	Gly	His	Asn	Thr	Phe	Asp	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly
			100						105					110		
15	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
			115													
20	<210> 75															
	<211> 220															
	<212> PRT															
	<213> Homo sapiens															
25	<220>															
	<221> misc_característica															
	<222> (1)..(220)															
	<223> SEC1 Cadena Kappa humana															
30	<400> 75															
35	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Pro	Gly
	1				5					10					15	
40	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Ser
			20						25					30		
45	Gly	Val	Lys	Glu	Asn	Leu	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
			35					40					45			
50	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Ile	Arg	Phe	Thr	Gly	Val
		50				55						60				
55	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr
	65				70					75					80	
60	Ile	Thr	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Met	Gly	Gln	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln
				85						90					95	
65	Gly	Ile	Asn	Asn	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Asp	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
			100						105					110		
70	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
			115					120					125			
75	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
	130						135					140				

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

5 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

10 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

20 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 76
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_característica
 <222> (1)..(113)
 <223> SEC1; Región variable de la cadena ligera

30 <400> 76

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

35 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
 20 25 30

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

45 Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg Phe Thr Gly Val
 50 55 60

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

50 Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln
 85 90 95

55 Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

60 <210> 77
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Sintética - SEC1; Cadena pesada de IgG2a N297A de ratón

ES 2 910 027 T3

<400> 77

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

ES 2 910 027 T3

	Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys	
	210	215 220
5	Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro	
	225	230 235 240
10	Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser	
		245 250 255
	Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp	
		260 265 270
15	Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr	
		275 280 285
20	Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val	
		290 295 300
	Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu	
		305 310 315 320
25	Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg	
		325 330 335
30	Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val	
		340 345 350
	Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr	
		355 360 365
35	Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr	
		370 375 380
40	Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu	
		385 390 395 400
45	Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys	
		405 410 415
	Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu	
		420 425 430
50	Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly	
		435 440 445
55	Lys	
	<210> 78	
	<211> 220	
	<212> PRT	
60	<213> Mus musculus	
	<220>	
	<221> misc_característica	
	<222> (1)..(220)	
65	<223> SEC1; Cadena Kappa de ratón	

ES 2 910 027 T3

<400> 78

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

<210> 79

<211> 450

55 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética - MAB1; IgG4 S228P de longitud completa

60

<400> 79

65

ES 2 910 027 T3

	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	
	1				5					10					15		
5	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Thr	Ser	Ser	
				20					25					30			
	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
10			35					40					45				
	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ala	Thr	Phe	Tyr	Asn	Pro	Ser	
		50					55					60					
15																	
	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	
	65					70					75					80	
20	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	
					85					90					95		
	Cys	Ala	Arg	Asp	Ala	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ala	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro	
25				100					105					110			
	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	
			115					120					125				
30																	
	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	
		130					135					140					
	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	
35		145				150				155						160	
	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	
40					165					170					175		
45																	
50																	
55																	
60																	
65																	

ES 2 910 027 T3

[illegible]

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Sintética - MAB1; IgG1 de longitud completa

<400> 80

10	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	1 5 10 15
15	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Ser	20 25 30
20	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	35 40 45
25	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Pro Ser	50 55 60
30	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	65 70 75 80
35	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	85 90 95
40	Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro	100 105 110
45	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly	115 120 125
50	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly	130 135 140
55	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val	145 150 155 160
60	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe	165 170 175

ES 2 910 027 T3

	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val	180	185	190
5	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val	195	200	205
10	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys	210	215	220
	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	225	230	235
15	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	245	250	255
20	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	260	265	270
25	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	275	280	285
	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	290	295	300
30	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	305	310	315
35	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	325	330	335
	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	340	345	350
40	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln	355	360	365
45	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	370	375	380
50	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	385	390	395
	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu	405	410	415
55	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser	420	425	430
60	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser	435	440	445
	Leu Ser Pro Gly Lys	450		
65	<210> 81			
	<211> 213			

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Sintética - MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5; Kappa de longitud completa

<400> 81

10 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

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

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

25 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 Gln Gln His Phe Asn Leu Pro Thr
 85 90 95

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

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

40 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140

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

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

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

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

55 Asn Arg Gly Glu Cys
 210

60

65

ES 2 910 027 T3

<210> 82
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética - MAB2; IgG4 S228P de longitud completa

<400> 82

10

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

15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

20

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

25

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

30

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110

35

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

40

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

45

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

50

55

60

65

ES 2 910 027 T3

	165	170	175
5	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val 180 185 190		
10	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val 195 200 205		
15	Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys 210 215 220		
20	Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly 225 230 235 240		
25	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile 245 250 255		
30	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu 260 265 270		
35	Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 275 280 285		
40	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg 290 295 300		
45	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys 305 310 315 320		
50	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu 325 330 335		
55	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr 340 345 350		
60	Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu 355 360 365		
65	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp 370 375 380		
	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val 385 390 395 400		
	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp 405 410 415		

ES 2 910 027 T3

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

5 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

10 Gly Lys
 450

<210> 83
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintética - MAB2; IgG1 de longitud completa

20 <400> 83

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

25 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

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

30 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

35 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

40 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

45 Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

50 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

55 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

60

65

ES 2 910 027 T3

[illegible]

ES 2 910 027 T3

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

5 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

10

<210> 84
<211> 450
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética - MAB3; IgG4 S228P de longitud completa

20 <400> 84

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

25 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
20 25 30

30 Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

35 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

40 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

45 Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

50 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

55 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

60 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

65

ES 2 910 027 T3

[illegible]

ES 2 910 027 T3

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

5 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

10 Gly Lys
 450

<210> 85
 <211> 453
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética - MAB3; IgG1 de longitud completa

20 <400> 85

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

25 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
 20 25 30

30 Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

35 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

40 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

45 Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

50 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

55 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

60 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

65

ES 2 910 027 T3

[illegible]

ES 2 910 027 T3

<210> 86
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética - MAB4; IgG4 S228P de longitud completa

<400> 86

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Thr
			20					25					30		
Ser	His	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Phe	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50					55					60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
65					70				75					80	
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
			85						90					95	
Cys	Ala	Arg	Asp	Ala	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ala	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
		115					120					125			
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser
	130					135					140				
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150				155					160	
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe

ES 2 910 027 T3

[illegible]

ES 2 910 027 T3

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

5 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Gly Lys
 450

10

<210> 87
 <211> 453
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética - MAB4; IgG1 de longitud completa

20 <400> 87

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

25 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
 20 25 30

30 Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

35 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

40 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

45 Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

50 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

55 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

60 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

65

ES 2 910 027 T3

	165										170										175									
5	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val														
				180					185				190																	
10	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val														
			195					200					205																	
15	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys														
		210					215					220																		
20	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu														
		225				230					235					240														
25	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr														
					245					250					255															
30	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val														
				260					265					270																
35	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val														
			275					280					285																	
40	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser														
		290					295					300																		
45	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu														
		305				310					315					320														
50	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala														
					325					330					335															
55	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro														
			340						345					350																
60	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln														
		355						360				365																		
65	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala														
		370					375					380																		
70	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr														
		385				390					395				400															
75	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu														
					405					410					415															

ES 2 910 027 T3

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

5 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

10 Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 88
 <211> 450
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética - MAB5; IgG4 S228P de longitud completa

20 <400> 88

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

25 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
 20 25 30

30 Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

35 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

40 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

45 Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110

50 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

55 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

60 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

65

ES 2 910 027 T3

	165										170					175				
5	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val				
				180					185					190						
10	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val				
			195					200					205							
15	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys				
		210					215					220								
20	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly				
	225					230					235					240				
25	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile				
					245					250					255					
30	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu				
				260					265					270						
35	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His				
			275					280					285							
40	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg				
		290					295					300								
45	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys				
	305					310					315					320				
50	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu				
					325					330					335					
55	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr				
				340					345					350						
60	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu				
			355					360					365							
65	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp				
		370					375					380								
70	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val				
	385					390					395					400				
75	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp				
					405					410					415					

ES 2 910 027 T3

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

5 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

10 Gly Lys
 450

<210> 89
 <211> 453
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética - MAB5; IgG1 de longitud completa

20 <400> 89

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

25 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
 20 25 30

30 Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

35 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

40 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

45 Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110

50 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

55 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

60 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

ES 2 910 027 T3

[illegible]

ES 2 910 027 T3

<210> 90
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética - MAB6; IgG4 S228P de longitud completa

<400> 90

5

10

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

15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
 20 25 30

20

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

25

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

30

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
 100 105 110

35

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

40

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

45

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

50

55

60

65

ES 2 910 027 T3

	165										170										175									
5	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val														
				180					185						190															
10	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val														
			195					200						205																
15	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys														
		210					215					220																		
20	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly														
		225				230					235					240														
25	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile														
				245						250					255															
30	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu														
			260						265					270																
35	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His														
		275					280						285																	
40	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg														
		290					295					300																		
45	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys														
		305			310					315					320															
50	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu														
				325						330					335															
55	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr														
			340						345					350																
60	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu														
		355					360						365																	
65	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp														
		370					375					380																		
70	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val														
		385				390					395					400														
75	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp														
				405						410					415															

ES 2 910 027 T3

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

5 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

10 Gly Lys
 450

<210> 91
 <211> 453
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética - MAB6; IgG1 de longitud completa

20 <400> 91

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

25 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
 20 25 30

30 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

35 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

40 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

45 Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
 100 105 110

50 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

55 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

60 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

ES 2 910 027 T3

[illegible]

ES 2 910 027 T3

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

5 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

10 Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 92
 <211> 216
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética - MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12; Kappa de longitud completa

20 <400> 92

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

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

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

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

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

40 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Thr Val Arg Pro
 85 90 95

45 Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

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

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140

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

ES 2 910 027 T3

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

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

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

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

15 <210> 93
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética - MAB7; IgG4 S228P de longitud completa
<400> 93

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

30 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

40 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

45 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

50 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

55 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

60 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

ES 2 910 027 T3

	145					150						155				160
5	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
					165					170					175	
	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
10				180					185					190		
	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val
			195					200					205			
15	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys
	210						215					220				
	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly
20	225					230					235				240	
	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
				245						250					255	
25	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu
				260					265					270		
30	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
		275						280					285			
	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
35	290						295					300				
	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
	305					310					315				320	
40	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu
					325					330					335	
	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
45				340					345					350		
	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
			355					360					365			
50	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
	370						375					380				
55	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
	385					390					395					400
60																
65																

ES 2 910 027 T3

	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp	
	405	410 415
5	Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His	
	420	425 430
10	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu	
	435	440 445
	Gly Lys	
	450	
15	<210> 94	
	<211> 453	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Sintética - MAB7; IgG1 de longitud completa	
	<400> 94	
25	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
	1	5 10 15
30	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly	
	20	25 30
35	Val Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
	35	40 45
40	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
	50	55 60
45	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
	65	70 75 80
50	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
	85	90 95
55	Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile	
	100	105 110
60	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly	
	115	120 125
65	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly	
	130	135 140
70	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val	

ES 2 910 027 T3

	145					150						155				160
5	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
					165					170				175		
	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
10				180					185					190		
	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
			195					200					205			
15	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys
		210					215					220				
	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
20	225					230					235					240
	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
					245					250					255	
25	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
				260					265					270		
	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
30			275					280					285			
	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
35		290					295					300				
	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
	305					310					315					320
40	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
					325					330					335	
	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
45				340					345					350		
	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
		355						360					365			
50	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
		370					375					380				
	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
55	385					390					395					400
60																
65																

ES 2 910 027 T3

	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	
					405					410					415		
5	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	
				420					425					430			
10	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	
			435					440					445				
	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys												
			450														
15	<210> 95																
	<211> 450																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia artificial																
20	<220>																
	<223> Sintética - MAB8; IgG4 S228P de longitud completa																
	<400> 95																
25	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	
	1				5					10					15		
30	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ala	Ser	Gly	
				20					25					30			
35	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
			35					40					45				
40	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Gln	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	
	50					55						60					
45	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	
	65					70				75						80	
50	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	
					85					90					95		
55	Cys	Ala	Arg	Asp	Gly	Val	Leu	Thr	Leu	Asn	Lys	Arg	Ser	Phe	Asp	Ile	
				100					105					110			
60	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	
			115					120					125				
65	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	
		130					135					140					
70	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	

ES 2 910 027 T3

	145		150		155		160
5	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe	165		170		175	
	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val	180		185		190	
10	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val	195		200		205	
15	Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys	210		215		220	
20	Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly	225		230		235	240
	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	245		250		255	
25	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu	260		265		270	
30	Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	275		280		285	
35	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	290		295		300	
	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	305		310		315	320
40	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu	325		330		335	
45	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	340		345		350	
	Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	355		360		365	
50	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	370		375		380	
55	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	385		390		395	400
60							
65							

ES 2 910 027 T3

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

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

10 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Gly Lys
 450

15 <210> 96
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética - MAB8; IgG1 de longitud completa
 <400> 96

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

30 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ala Ser Gly
 20 25 30

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

40 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gln Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

45 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

50 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

55 Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
 100 105 110

60 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

65 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

ES 2 910 027 T3

	145		150		155		160
5	Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu	Thr Ser Gly Val	His Thr Phe			
		165		170		175	
10	Pro Ala Val Leu	Gln Ser Ser Gly Leu	Tyr Ser Leu Ser	Ser Val Val			
		180		185		190	
15	Thr Val Pro Ser	Ser Ser Leu Gly	Thr Gln Thr Tyr	Ile Cys Asn Val			
		195		200		205	
20	Asn His Lys Pro	Ser Asn Thr Lys	Val Asp Lys Arg	Val Glu Pro Lys			
		210		215		220	
25	Ser Cys Asp Lys	Thr His Thr Cys	Pro Pro Cys Pro	Ala Pro Glu Leu			
		225		230		235	240
30	Leu Gly Gly Pro	Ser Val Phe Leu	Phe Pro Pro Lys	Pro Lys Asp Thr			
		245		250		255	
35	Leu Met Ile Ser	Arg Thr Pro Glu	Val Thr Cys Val	Val Val Asp Val			
		260		265		270	
40	Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Lys	Phe Asn Trp Tyr	Val Asp Gly Val			
		275		280		285	
45	Glu Val His Asn	Ala Lys Thr Lys	Pro Arg Glu Glu	Gln Tyr Asn Ser			
		290		295		300	
50	Thr Tyr Arg Val	Val Ser Val Leu	Thr Val Leu His	Gln Asp Trp Leu			
		310		315		320	
55	Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys Lys	Val Ser Asn Lys	Ala Leu Pro Ala			
		325		330		335	
60	Pro Ile Glu Lys	Thr Ile Ser Lys	Ala Lys Gly Gln	Pro Arg Glu Pro			
		340		345		350	
65	Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser	Arg Glu Glu Met	Thr Lys Asn Gln			
		355		360		365	
70	Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val Lys	Gly Phe Tyr Pro	Ser Asp Ile Ala			
		370		375		380	
75	Val Glu Trp Glu	Ser Asn Gly Gln	Pro Glu Asn Asn	Tyr Lys Thr Thr			
		385		390		395	400

ES 2 910 027 T3

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

5 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

10 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

15 <210> 97
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética - MAB9; IgG4 S228P de longitud completa
<400> 97

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

30 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

40 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

45 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

50 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

55 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

60

65

ES 2 910 027 T3

	145		150		155		160
5	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe	165		170		175	
10	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val	180		185		190	
15	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val	195		200		205	
20	Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys	210		215		220	
25	Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly	225		230		235	240
30	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	245		250		255	
35	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu	260		265		270	
40	Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	275		280		285	
45	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	290		295		300	
50	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	305		310		315	320
55	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu	325		330		335	
60	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	340		345		350	
65	Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	355		360		365	
	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	370		375		380	
	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	385		390		395	400

ES 2 910 027 T3

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 5 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 10 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Gly Lys
 450
 15 <210> 98
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética - MAB9; IgG1 de longitud completa
 <400> 98
 25 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 30 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
 20 25 30
 35 Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 40 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 45 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 50 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 55 Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
 100 105 110
 60 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 65 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

ES 2 910 027 T3

	145					150						155				160
5	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
					165					170					175	
	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
10				180					185					190		
	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
			195					200					205			
15	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys
		210					215					220				
	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
20	225					230					235					240
	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
					245					250					255	
25	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
				260					265					270		
30	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
			275					280					285			
	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
35		290					295					300				
	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
	305					310					315					320
40	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
					325					330					335	
	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
45				340					345					350		
	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
			355					360					365			
50	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
		370					375					380				
55	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
	385					390					395					400
60																
65																

ES 2 910 027 T3

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

5 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

10 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

15 <210> 99
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética - MAB10; IgG4 S228P de longitud completa
<400> 99

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

30 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

40 Leu Lys Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

45 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

50 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

55 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

60

65

ES 2 910 027 T3

	145		150		155		160
5	Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu	Thr Ser Gly Val His Thr Phe	165	170	175	
10	Pro Ala Val Leu	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val	180	185	190		
15	Thr Val Pro Ser Ser Ser	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val	195	200	205		
20	Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys	210	215	220			
25	Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly	225	230	235	240		
30	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	245	250	255			
35	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu	260	265	270			
40	Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	275	280	285			
45	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	290	295	300			
50	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	305	310	315	320		
55	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu	325	330	335			
60	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	340	345	350			
65	Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	355	360	365			
	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	370	375	380			
	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	385	390	395	400		

ES 2 910 027 T3

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

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

10 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Gly Lys
 450

15 <210> 100
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética - MAB10; IgG1 de longitud completa
 400> 100

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

30 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
 20 25 30

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

40 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

45 Leu Lys Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

50 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

55 Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
 100 105 110

60 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

65 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

ES 2 910 027 T3

	145		150		155		160
5	Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu	Thr Ser Gly Val His Thr Phe	165	170	175	
10	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val	180	185	190			
15	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val	195	200	205			
20	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys	210	215	220			
25	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	225	230	235	240		
30	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	245	250	255			
35	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	260	265	270			
40	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	275	280	285			
45	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	290	295	300			
50	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	305	310	315	320		
55	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	325	330	335			
60	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	340	345	350			
65	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln	355	360	365			
	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	370	375	380			
	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	385	390	395	400		

ES 2 910 027 T3

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

5 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

10 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

15 <210> 101
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

20 <223> Sintética - MAB11; IgG4 S228P de longitud completa
<400> 101

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

30 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

40 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

45 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

50 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

55 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

60 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

65

ES 2 910 027 T3

	145					150						155				160
5	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
					165					170					175	
	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
10				180					185					190		
	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val
			195					200					205			
15	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys
		210					215					220				
	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly
20	225					230					235					240
	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
					245					250					255	
25	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu
				260					265					270		
	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
30			275					280					285			
	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
35		290					295					300				
	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
	305					310					315					320
40	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu
					325					330					335	
	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
45				340					345					350		
	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
			355					360					365			
50	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
		370					375					380				
	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
55						390					395					400
60																
65																

ES 2 910 027 T3

	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp	405	410	415
5	Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His	420	425	430
10	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu	435	440	445
	Gly Lys	450		
15	<210> 102 <211> 453 <212> PRT <213> Secuencia artificial			
20	<220> <223> Sintética - MAB11; IgG1 de longitud completa <400> 102			
25	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	1	5	10
30	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly	20	25	30
35	Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	35	40	45
40	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	50	55	60
45	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	65	70	75
	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	85	90	95
50	Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile	100	105	110
55	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly	115	120	125
60	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly	130	135	140
65	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val			

ES 2 910 027 T3

	145					150						155				160
5	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
					165					170					175	
	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
10				180					185					190		
	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
			195					200					205			
15	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys
		210					215					220				
	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
20	225					230					235					240
	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
					245					250					255	
25	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
				260					265					270		
	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
30			275					280					285			
	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
35		290					295					300				
	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
	305					310					315					320
40	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
					325					330					335	
	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
45				340					345					350		
	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
		355						360					365			
50	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
		370					375					380				
55	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
	385					390					395					400
60																
65																

ES 2 910 027 T3

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

5 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

10 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

15 <210> 103
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética - MAB12; IgG4 S228P de longitud completa
<400> 103

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

30 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

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

40 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

45 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

50 Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

55 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

60 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

65

ES 2 910 027 T3

	145		150		155		160
5	Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe	165		170		175
10	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val	180		185		190	
15	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val	195		200		205	
20	Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys	210		215		220	
25	Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly	225		230		235	
30	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	245		250		255	
35	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu	260		265		270	
40	Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	275		280		285	
45	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	290		295		300	
50	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	305		310		315	
55	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu	325		330		335	
60	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	340		345		350	
65	Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	355		360		365	
	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	370		375		380	
	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	385		390		395	
						400	

ES 2 910 027 T3

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

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

10 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Gly Lys
 450

15 <210> 104
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética - MAB12; IgG1 de longitud completa
 <400> 104

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

30 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
 20 25 30

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

40 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

45 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

50 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

55 Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
 100 105 110

60 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

65 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

ES 2 910 027 T3

	145					150						155				160
5	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
					165					170					175	
	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
10				180					185					190		
	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
			195					200					205			
15	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys
		210					215					220				
	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
20	225					230					235					240
	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
					245					250					255	
25	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
				260					265					270		
	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
30			275					280					285			
	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
35		290					295					300				
	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
	305					310					315					320
40	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
					325					330					335	
	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
45				340					345					350		
	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
			355					360					365			
50	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
		370					375					380				
	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
55	385					390					395					400
60																
65																

ES 2 910 027 T3

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

5 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

10 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

15 <210> 105
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética - MAB13; IgG4 S228P de longitud completa
<400> 105

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

50 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

55 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

60

65

ES 2 910 027 T3

	145		150		155		160									
5	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
					165					170					175	
10	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
				180					185					190		
15	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His
			195					200					205			
20	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly
		210					215					220				
25	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
	225					230					235					240
30	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
					245					250					255	
35	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro
				260					265					270		
40	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
			275					280					285			
45	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
		290					295					300				
50	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
	305					310					315					320
55	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr
					325					330					335	
60	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
				340					345					350		
65	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
			355					360					365			
70	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
		370					375					380				
75	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
	385					390					395					400

ES 2 910 027 T3

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 5 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 10 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 106
 <211> 451
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética - MAB13; IgG1 de longitud completa
 20 <400> 106
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 25 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Gly Asn Tyr
 20 25 30
 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 Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 35 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 40 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 45 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 50 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 55 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 60 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 65

ES 2 910 027 T3

[illegible]

ES 2 910 027 T3

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

5 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

10 Pro Gly Lys
 450

<210> 107
 <211> 215
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética - MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18; Kappa de longitud completa

20 <400> 107

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

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

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

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

35 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

40 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Val Trp Pro Pro
 85 90 95

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

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

50 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

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

ES 2 910 027 T3

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

15 <210> 108
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética - MAB14; IgG4 S228P de longitud completa
 <400> 108

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

50 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

55 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

60

65

ES 2 910 027 T3

	145					150						155				160
5	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
					165					170					175	
10	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
				180					185					190		
15	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His
			195					200					205			
20	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly
		210					215					220				
25	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
	225					230					235					240
30	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
					245					250					255	
35	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro
				260					265					270		
40	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
		275						280					285			
45	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
	290					295						300				
50	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
	305					310					315					320
55	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr
					325					330					335	
60	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
				340					345					350		
65	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
			355					360					365			
70	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
		370					375					380				
75	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
	385					390					395					400

ES 2 910 027 T3

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 5 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 10 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 109
 <211> 451
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética - MAB14; IgG1 de longitud completa
 20 <400> 109
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 25 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr
 20 25 30
 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 Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 35 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 40 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 45 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 50 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 55 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 60 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 65

ES 2 910 027 T3

[illegible]

ES 2 910 027 T3

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

5 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

10 Pro Gly Lys
 450

<210> 110
 <211> 448
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética - MAB15; IgG4 S228P de longitud completa

20 <400> 110

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

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

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

35 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg 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

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

45 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

50 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

55 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

60 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

ES 2 910 027 T3

[illegible]

<210> 111
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética - MAB15; IgG1 de longitud completa

<400> 111

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

35

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

40

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140

45

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

50

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

55

60

65

ES 2 910 027 T3

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

ES 2 910 027 T3

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

5 Pro Gly Lys
 450

<210> 112
 <211> 448
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética - MAB16; IgG4 S228P de longitud completa
 15 <400> 112

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

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

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

30 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg 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

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

40 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

45 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

50 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

55 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

60 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

65

ES 2 910 027 T3

5	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							
10																			
	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser			
	225					230					235					240			
15																			
	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg			
					245					250					255				
20																			
	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						
25																			
	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val			
		290					295					300							
30																			
	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr			
	305					310					315					320			
35																			
	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					
40																			
	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys			
			355					360					365						
45																			
	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			
50																			
	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser			
					405					410					415				
55																			
	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala			
				420					425					430					
60																			
	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys			
			435					440						445					

<210> 113

<211> 451

<212> PRT

65 <213> Secuencia artificial

ES 2 910 027 T3

<220>

<223> Sintética - MAB16; IgG1 de longitud completa

<400> 113

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

ES 2 910 027 T3

	195	200	205
5	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys 210 215 220		
10	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 225 230 235 240		
15	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met 245 250 255		
20	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His 260 265 270		
25	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val 275 280 285		
30	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr 290 295 300		
35	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly 305 310 315 320		
40	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile 325 330 335		
45	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val 340 345 350		
50	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser 355 360 365		
55	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu 370 375 380		
60	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro 385 390 395 400		
65	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val 405 410 415		
70	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met 420 425 430		
75	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser 435 440 445		
80	Pro Gly Lys 450		
85	<210> 114		
90	<211> 448		
95	<212> PRT		
100	<213> Secuencia artificial		

ES 2 910 027 T3

<220>

<223> Sintética - MAB17; IgG4 S228P de longitud completa

<400> 114

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

ES 2 910 027 T3

	195	200	205
5	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly 210 215 220		
10	Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser 225 230 235 240		
15	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg 245 250 255		
20	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro 260 265 270		
25	Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala 275 280 285		
30	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val 290 295 300		
35	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr 305 310 315 320		
40	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr 325 330 335		
45	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu 340 345 350		
50	Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys 355 360 365		
55	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser 370 375 380		
60	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp 385 390 395 400		
65	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> 115 <211> 451 <212> PRT <213> Secuencia artificial		
	<220> <223> Sintética - MAB17; IgG1 de longitud completa		
	<400> 115		

ES 2 910 027 T3

[illegible]

ES 2 910 027 T3

[illegible]

ES 2 910 027 T3

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

ES 2 910 027 T3

	210	215	220	
5	Pro 225	Pro Cys 230	Pro Ala 235	Pro Glu 240
	Val 245	Phe 250	Leu 255	Gly 260
10	Thr 265	Pro 270	Glu 275	Val 280
15	Glu 285	Val 290	Gln 295	Phe 300
20	Lys 305	Thr 310	Lys 315	Pro 320
25	Lys 325	Cys 330	Lys 335	Val 340
30	Ile 345	Ser 350	Thr 355	Leu 360
35	Pro 365	Pro 370	Ser 375	Gln 380
40	Asn 385	Gly 390	Gln 395	Pro 400
45	Ser 405	Asp 410	Gly 415	Ser 420
50	Arg 425	Trp 430	Gln 435	Glu 440
55	Leu 445	His 450	Asn 455	His 460
60	<210> 117			
	<211> 451			
	<212> PRT			
	<213> Secuencia artificial			
	<220>			
	<223> Sintética - MAB18; IgG1 de longitud completa			
	<400> 117			

ES 2 910 027 T3

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

ES 2 910 027 T3

	225					230					235					240
5	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
					245					250					255	
10	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
				260					265					270		
	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
			275					280					285			
15	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
		290					295					300				
20	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
	305					310					315					320
	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
					325					330					335	
25	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
				340					345					350		
30	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
			355					360					365			
	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
35		370					375					380				
	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
	385					390					395					400
40	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
					405					410					415	
45	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
				420					425					430		
	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
50			435					440					445			
	Pro	Gly	Lys													
			450													
55	<210>	118														
	<211>	450														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia artificial														
	<220>															
60	<223>	Sintética - MAB19; IgG4 S228P de longitud completa														
	<400>	118														
65																

ES 2 910 027 T3

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

ES 2 910 027 T3

	225		230		235		240
5	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro
				245			Pro
							250
							255
10	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr
				260			Cys
							265
							270
15	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn
			275				280
							285
20	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val
	305				310		Leu
							315
							320
25	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser
				325			Asn
							330
							335
30	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys
				340			Gly
							345
							350
35	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe
		370					375
							380
40	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu
	385					390	Asn
							395
							400
45	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe
					405		Phe
							410
							415
50	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly
				420			Asn
							425
							430
	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr
			435				440
							445
	Gly	Lys					
		450					

55 <210> 119
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Sintética - MAB19; IgG1 de longitud completa

<400> 119

65

ES 2 910 027 T3

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

ES 2 910 027 T3

	225					230					235					240
5	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
					245					250					255	
10	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
				260					265					270		
15	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
			275					280					285			
20	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
		290					295					300				
25	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
	305					310					315					320
30	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
					325					330					335	
35	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
				340					345					350		
40	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
			355					360					365			
45	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
		370					375					380				
50	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
		385				390					395					400
55	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu
					405					410					415	
60	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
				420					425					430		
65	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser
			435					440					445			
70	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
			450													
75	<210>	120														
80	<211>	214														
85	<212>	PRT														
90	<213>	Secuencia artificial														
95	<220>															
100	<223>	Sintética - MAB19, MAB20, MAB21; Kappa de longitud completa														
105	<400>	120														

ES 2 910 027 T3

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

<210> 121

<211> 450

<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética - MAB20; IgG4 S228P de longitud completa

60 <400> 121

65

ES 2 910 027 T3

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

ES 2 910 027 T3

	Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly	225	230	235	240
5	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	245	250	255	
10	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu	260	265	270	
15	Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	275	280	285	
20	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	290	295	300	
25	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	305	310	315	320
30	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu	325	330	335	
35	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	340	345	350	
40	Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	355	360	365	
45	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	370	375	380	
50	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	385	390	395	400
55	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp	405	410	415	
60	Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His	420	425	430	
65	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu	435	440	445	
	Gly Lys	450			
55	<210> 122				
	<211> 453				
	<212> PRT				
	<213> Secuencia artificial				
60	<220>				
	<223> Sintética - MAB20; IgG1 de longitud completa				
	<400> 122				

ES 2 910 027 T3

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

ES 2 910 027 T3

	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 225 230 235 240
5	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr 245 250 255
10	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val 260 265 270
15	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val 275 280 285
20	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser 290 295 300
25	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu 305 310 315 320
30	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala 325 330 335
35	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro 340 345 350
40	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln 355 360 365
45	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala 370 375 380
50	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr 385 390 395 400
55	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu 405 410 415
60	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser 420 425 430
65	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser 435 440 445
	Leu Ser Pro Gly Lys 450
55	<210> 123 <211> 450 <212> PRT <213> Secuencia artificial
60	<220> <223> Sintética - MAB21; IgG4 S228P de longitud completa <400> 123
65	

ES 2 910 027 T3

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

55

60

65

ES 2 910 027 T3

	Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly	225	230	235	240
5	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	245	250	255	
10	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu	260	265	270	
15	Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	275	280	285	
20	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	290	295	300	
25	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	305	310	315	320
30	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu	325	330	335	
35	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	340	345	350	
40	Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	355	360	365	
45	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	370	375	380	
50	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	385	390	395	400
55	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp	405	410	415	
60	Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His	420	425	430	
65	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu	435	440	445	
	Gly Lys	450			
	<210> 124				
	<211> 453				
	<212> PRT				
	<213> Secuencia artificial				
	<220>				
	<223> Sintética - MAB21; IgG1 de longitud completa				
	<400> 124				

ES 2 910 027 T3

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

ES 2 910 027 T3

	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	225	230	235	240
5	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		245	250	255
10	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		260	265	270
15	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	275		280	285
20	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	290		295	300
25	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	305	310	315	320
30	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		325	330	335
35	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		340	345	350
40	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln	355		360	365
45	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	370		375	380
50	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	385	390	395	400
55	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		405	410	415
60	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		420	425	430
65	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser	435		440	445
	Leu Ser Pro Gly Lys	450			
55	<210> 125				
	<211> 330				
	<212> PRT				
	<213> Secuencia artificial				
60	<220>				
	<223> Sintética - IgG1; Constante (alotipo G1m(17,1), N297A				
	<400> 125				

ES 2 910 027 T3

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

ES 2 910 027 T3

	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
	225					230					235					240
5	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				245						250					255	
10	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
				260					265					270		
15	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
			275					280					285			
20	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290						295					300				
25	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
	305					310					315					320
30	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
				325						330						
	<210>	126														
	<211>	107														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia artificial														
	<220>															
	<223>	Sintética - Kappa; Constante														
35	<400>	126														
40	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
	1				5					10					15	
45	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
				20					25					30		
50	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
			35					40					45			
55	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
	50						55					60				
60	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
	65					70					75					80
65	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
				85						90					95	
70	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
				100						105						
	<210>	127														
	<211>	5														
	<212>	PRT														
65	<213>	Secuencia artificial														

<220>
 <223> Sintética - Enlazador

<400> 127

5 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

<210> 128
 10 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 <223> Sintética - CDR-H3

<220>
 <221> misc_característica
 <222> (7)..(7)
 20 <223> Xaa es Ala o Thr

<400> 128

25 Ala Arg Asp Gly Val Leu Xaa Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
 1 5 10 15

<210> 129
 <211> 16
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética - CDR-H2

35 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ser, Gln o Gly

40 <400> 129

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Xaa Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

45 <210> 130
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Sintética - CDR-H1

<220>
 <221> misc_característica
 55 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es Glu o Ala

<220>
 <221> misc_característica
 60 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Leu, Val o Ser

<400> 130

65 Gly Ser Ile Xaa Ser Gly Xaa Tyr Tyr Trp Gly
 1 5 10

<210> 131
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética - CDR-H3
 <220>
 10 <221> misc_característica
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es Ser o Gly
 <400> 131
 15
 Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Xaa Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 1 5 10 15
 <210> 132
 <211> 16
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética - CDR-H2
 25 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ser o Ala
 30 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es Ser o Gly
 35 <400> 132
 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Xaa Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Xaa
 40 1 5 10 15
 <210> 133
 <211> 11
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética - CDR-H1
 50 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es Ser o Thr
 55 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Ser o Thr
 60 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ser o Lys
 65 <220>
 <221> misc_característica

<222> (8)..(8)
 <223> Xaa es His o Tyr

<400> 133

5

Gly Ser Ile Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Tyr Trp Gly
 1 5 10

<210> 134
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Sintética - CDR-H3
 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Phe o Leu

15

<400> 134

20

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Xaa Asp Ile
 1 5 10

25

<210> 135
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Sintética - CDR-H2

35

<220>
 <221> misc_característica
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Leu o Ile

40

<220>
 <221> misc_característica
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa es Gln o Arg

45

<400> 135

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

50

Gly

<210> 136
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Sintética - CDR-H1

60

<220>
 <221> misc_característica
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es Gly , Pro o Arg

65

<220>

<221> misc_característica
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es Asn, Ala o Glu

5 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es Met o Ile

10 <400> 136

	Tyr	Thr	Phe	Xaa	Xaa	Tyr	Tyr	Xaa	His
	1				5				

15 <210> 137
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética - CDR-H2

25 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Val o Ile

30 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Ala o Thr

35 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa Gln o Arg

<400> 137

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

Gly

45 <210> 138
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

50 <220>
 <221> misc_característica
 <223> mTIGIT2

55 <400> 138

60

65

ES 2 910 027 T3

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

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a TIGIT humana (hTIGIT; SEQ ID NO: 1), que comprende:

(a) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 32, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 40, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 54, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71;
 (b) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 40, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 54, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71;
 (c) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 39, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 51, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71;
 (d) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 40, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 52, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71; o
 (e) una CDR-H3 de SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 41, una CDR-H1 de SEQ ID NO: 53, una CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de SEQ ID NO: 71.

2. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1, en donde:

(i) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1(a) comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 13 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26;
 (ii) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1(b) comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 12 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26;
 (iii) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1(a) comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 14 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26;
 (iv) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1(a) comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 15 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26;
 (v) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1(c) comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 9 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26;
 (vi) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1(d) comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 10 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26; o
 (vii) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1(e) comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 11 y una secuencia VL de SEQ ID NO: 26.

3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 2, en donde:

(aa) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de (i) comprende (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 99 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 100 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92;
 (bb) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de (ii) comprende (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 97 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 98 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92;
 (cc) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de (iii) comprende (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 101 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 102 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92;
 (dd) el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo de (iv) comprende (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 103 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 104 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92;
 (ee) el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo de (v) comprende (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 90 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 91 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92;
 (ff) el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo de (vi) comprende (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 93 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 94 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o
 (gg) el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo de (vii) comprende (i) una cadena pesada de SEQ ID NO: 95 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92; o (ii) una cadena pesada de SEQ ID NO: 96 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92.

4. El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal y, opcionalmente, en donde el anticuerpo se selecciona de un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico, y/o en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región constante de inmunoglobulina, y/o en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región constante de cadena pesada de una clase seleccionada de IgA, IgD, IgE, IgG o IgM, opcionalmente en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región constante de cadena pesada de la clase IgG y una subclase seleccionada de IgG4, IgG1, IgG2 o IgG3.

5. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 6. El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o la composición farmacéutica de la reivindicación 5, para su uso como medicamento.
7. El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento de un cáncer o infección viral, opcionalmente en donde el cáncer es un tumor sólido o un tumor hematológico.
- 10 8. El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5, para su uso como medicamento en el tratamiento de una enfermedad o afección que no respondió a una terapia anterior, opcionalmente en donde la terapia anterior es una terapia que comprende un agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1.
- 15 9. Un polinucleótido aislado que codifica un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
10. Un vector que comprende la secuencia de polinucleótido de la reivindicación 9.
- 20 11. Una célula huésped que comprende el polinucleótido de la reivindicación 9 o el vector de la reivindicación 10.
12. Un método para producir un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende expresar el anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo en la célula huésped de la reivindicación 11 y aislar el anticuerpo expresado, o el fragmento de unión a antígeno del mismo.
- 25 13. El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, o el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en donde el agente terapéutico adicional se formula en la misma composición farmacéutica que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, o en donde el agente terapéutico adicional se formula en una composición farmacéutica diferente de la del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo.
- 30 14. El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, o el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el agente terapéutico adicional es un anticuerpo que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1.
- 40 15. El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, o el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona de:
45 (a) un agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1, en donde el agente es un anticuerpo que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1 y se selecciona de pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab y durvalumab; o
50 (b) un anticuerpo que bloquea la señalización de un receptor inhibidor de una célula inmunitaria o un ligando del mismo o un ácido nucleico que codifica tal anticuerpo, y el receptor inhibidor o el ligando del mismo se selecciona de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, neuritina, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR y sus combinaciones.
- 55 16. Un kit que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 5 e instrucciones para el uso de tal composición farmacéutica.

```

Humano\TIGIT\NE_776160.2
Cynomolgus\TIGIT\XP_005548157.1
Ratón \TIGIT\NE_001139797.1
Rata\TIGIT\XP_008766987.1
Consenso grupal

      10      20      30      40      50
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
-----MMGTIETTGNISAENKGSIIQLCHLSSTTAQVTVQVNWEEQQDQ-
-----K...V...M...H.HS
AFLATGATA...D.KR...E...V...F...D...E...D.K...-
AFLAAGATA..M.K...E...VV...F...D...E...R...-
:***:.. *****:***:*****:***:
      60      70      80      90     100
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
LLAICNADLGWHISPEKDRVAPGPGGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYP
...R..E...Y.A...M...M...T...
...YEV...VASV.S...V...S...F...M...T...
...VYEV...YVPSV.S...V...S...F...T...T...
***: ..:***:; *...***, ***** ***** *****
      110     120
.....|.....|.....|.....|...
DGYTIGRIFLEVLSSVAEHGAREQIP
...R...S...S...
G.I.K...K.Q...QFQTAP---
..I.K...K.Q...AH-FQIA---
* * *****;* ***,

```

Figura 1A

Humano\FVRL4\ECD\Q96NY8	---
Humano\TIGIT\ECD\NP_776160.2	MNTGTIETIGNISAEGKGSIILOCHLS--TTAQVTQVNWEQQ-----DQLLAICNADLGM
Consenso grupal	* : ** : : : . * . * * . : * * * * * : * * * : . : . *
Humano\FVRL4\ECD\Q96NY8	HVSEPAYEGRVEQPPPPRNPLDGSVLLRNVAQADEGEYECRVSTFFPAGSFQARLRRLRVLP
Humano\TIGIT\ECD\NP_776160.2	HISPSFKDRVAPGPGLG-----ITLQSLTVNDTGEYFCIYHTYTPDGTGTGRIFLEVLES
Consenso grupal	* : * * : : * * * : * : . . * * * * * : * : * * * : * : * * *
Humano\FVRL4\ECD\Q96NY8	PLESLNPGPALEEGQGLTLAASCTAEGSPAPSVTWDEVKGTSSRSFKHSRSAAVTSEF
Humano\TIGIT\ECD\NP_776160.2	SVAEHGARFQIP-----
Consenso grupal	: . :
Humano\FVRL4\ECD\Q96NY8	HLVPSRSMNGQPLTCVVSHPGLQDQRITHILRVSEFLAASVRCLEDQNLWHIGEGAML
Humano\TIGIT\ECD\NP_776160.2	-----
Consenso grupal	-----
Humano\FVRL4\ECD\Q96NY8	KCLSEGGPPFSYNWTRLDGFLPSGVRVDGDTLGFPPFLTTEHSGIYVCHVSNEFSSRDSQV
Humano\TIGIT\ECD\NP_776160.2	-----
Consenso grupal	-----
Humano\FVRL4\ECD\Q96NY8	TVDVLDPEQEDSGKQVDLVSAS
Humano\TIGIT\ECD\NP_776160.2	-----
Consenso grupal	-----

Figura 1B

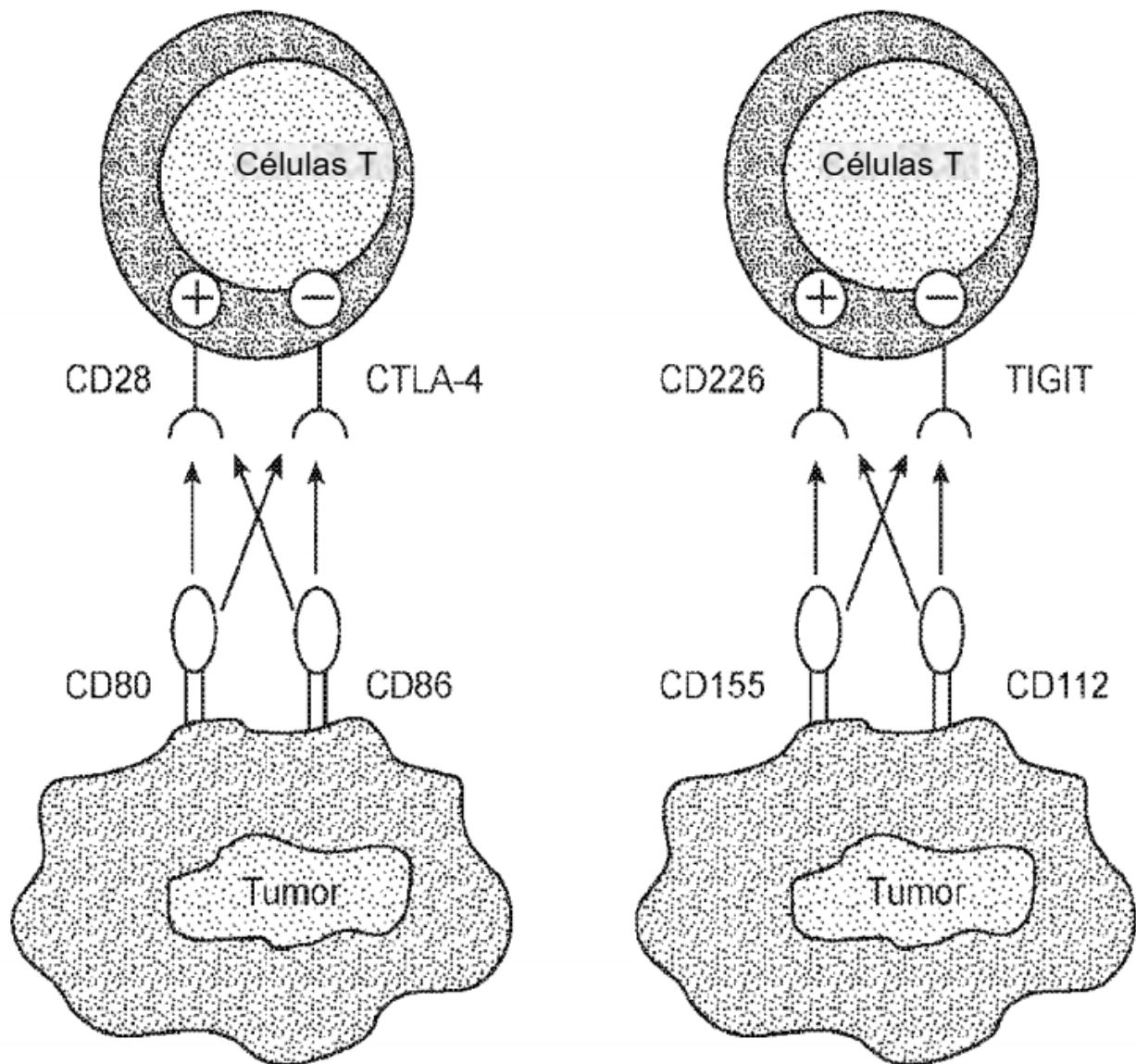


Figura 2

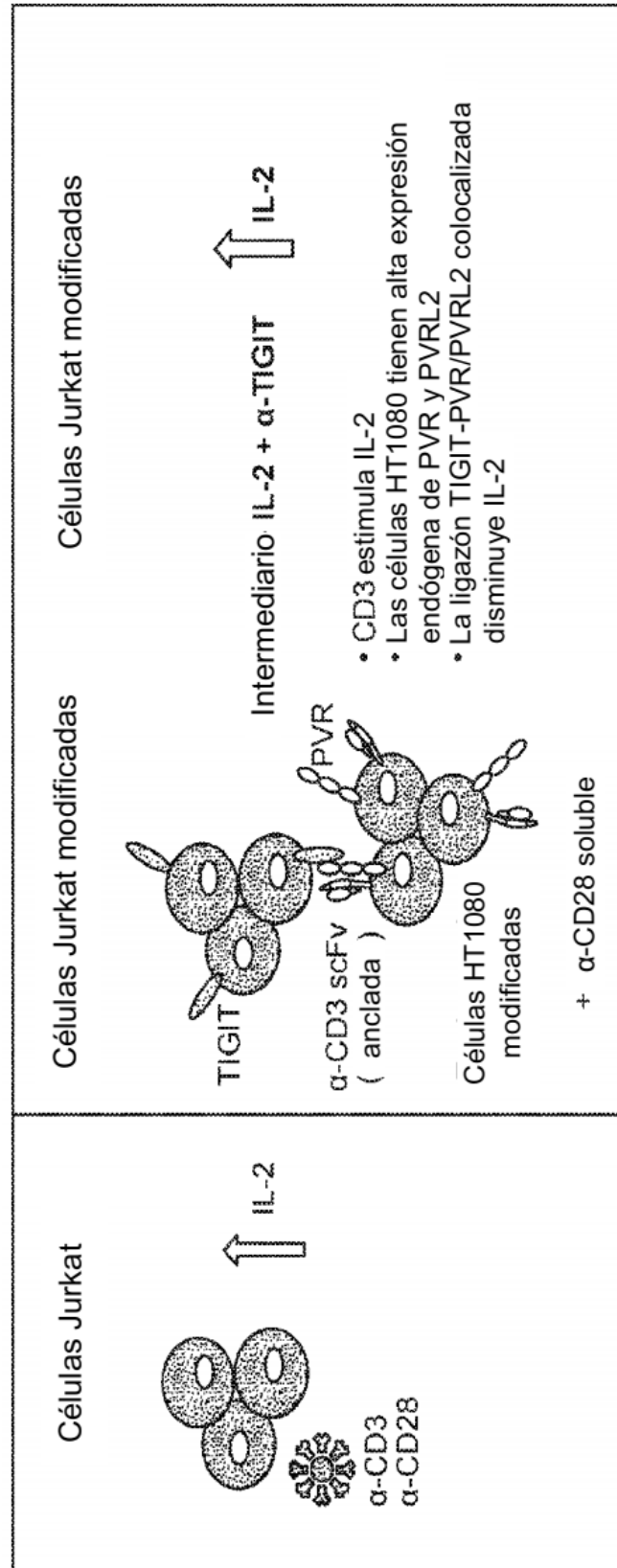


Figura 3

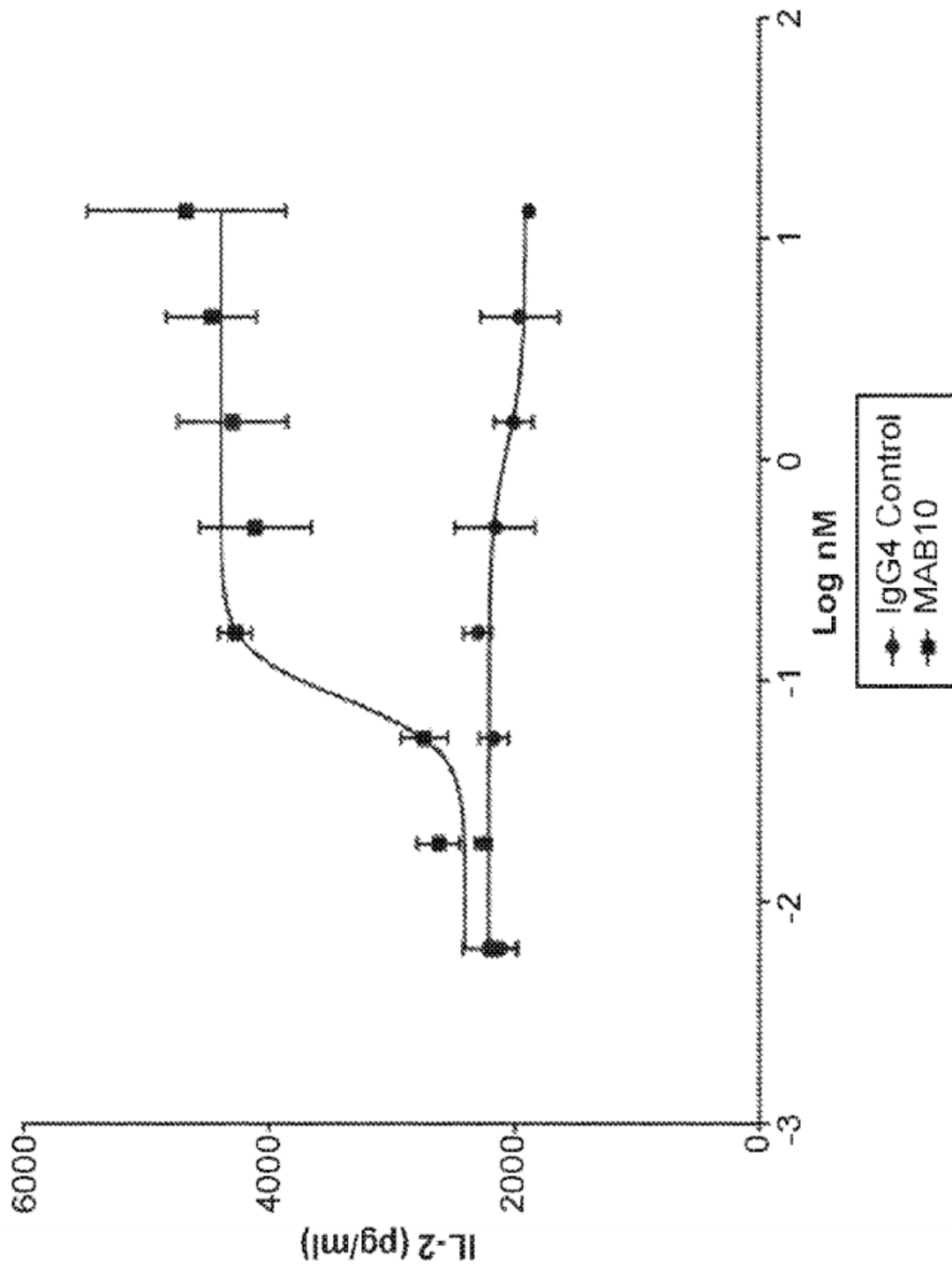


Figura 4A

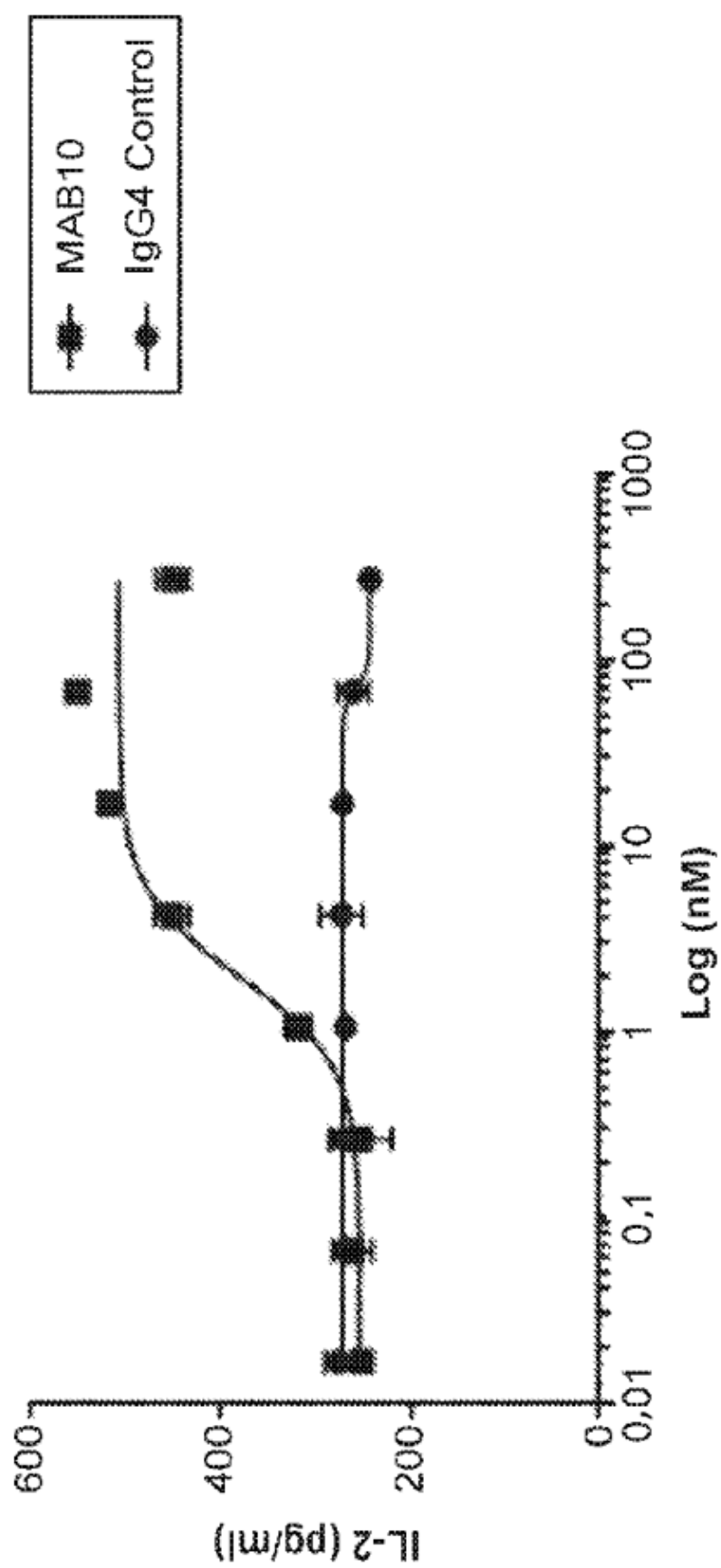


Figura 4B

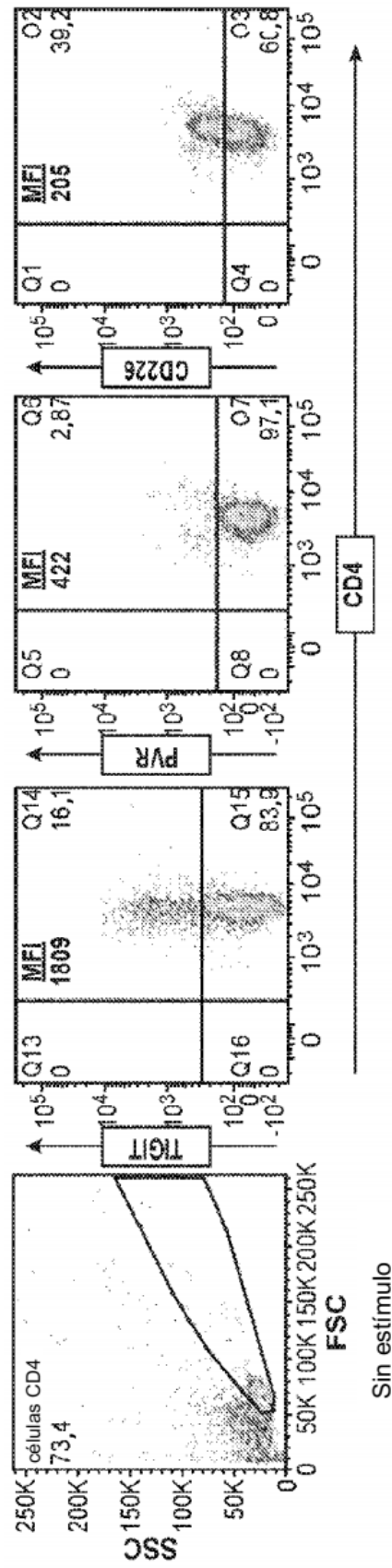


Figura 5A

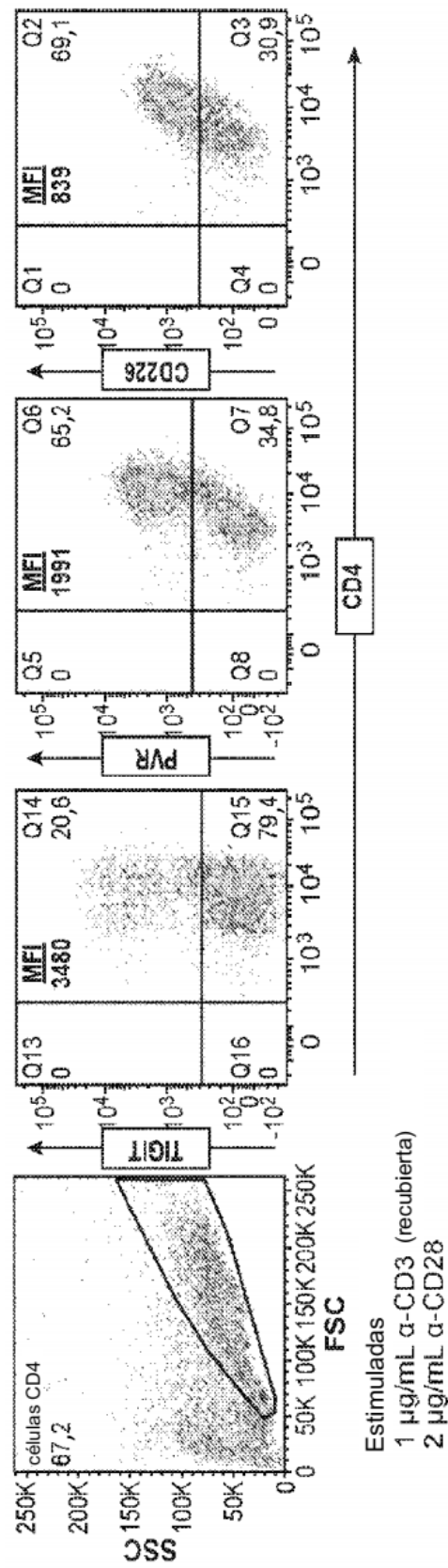


Figura 5B

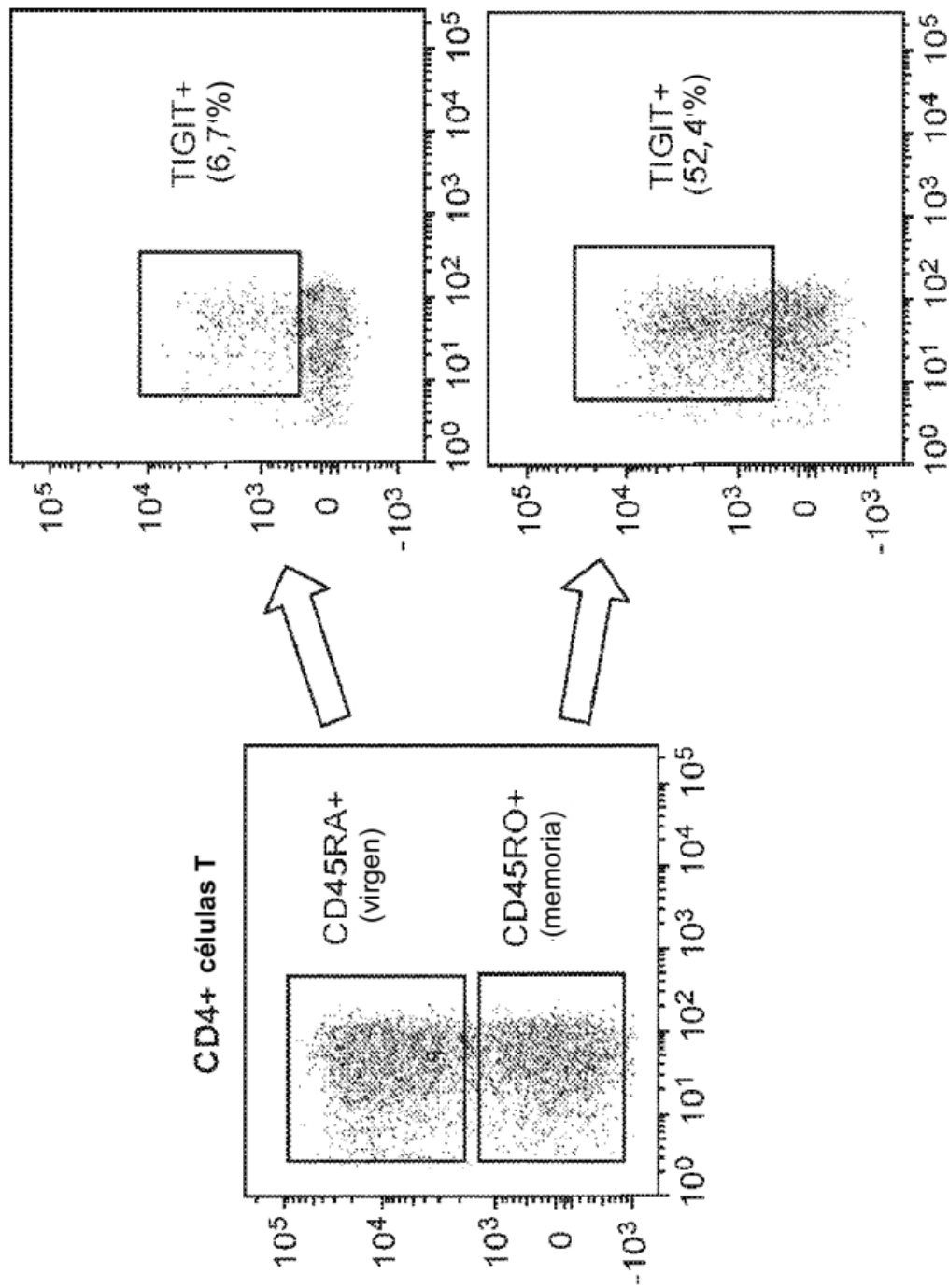


Figura 5C

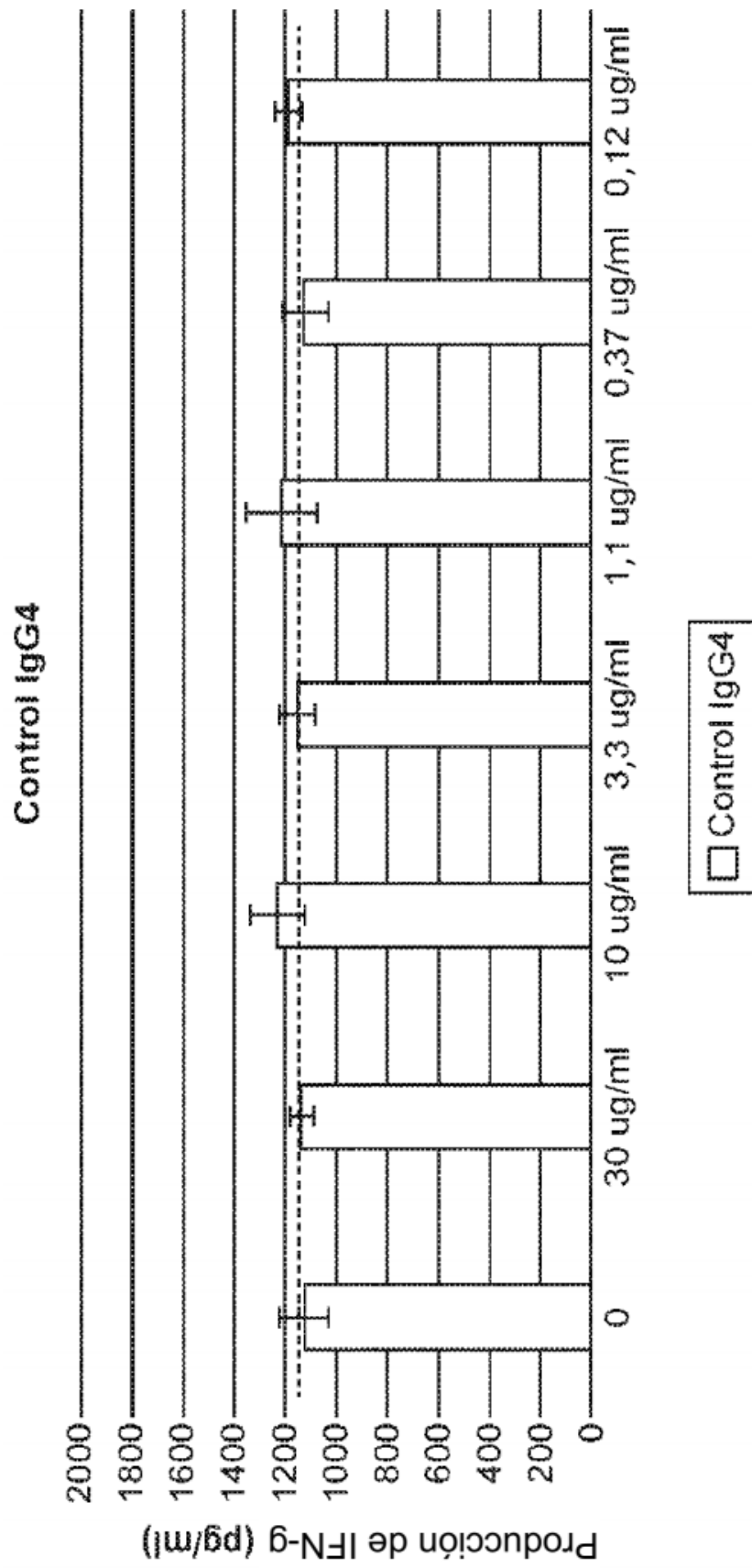


Figura 6A

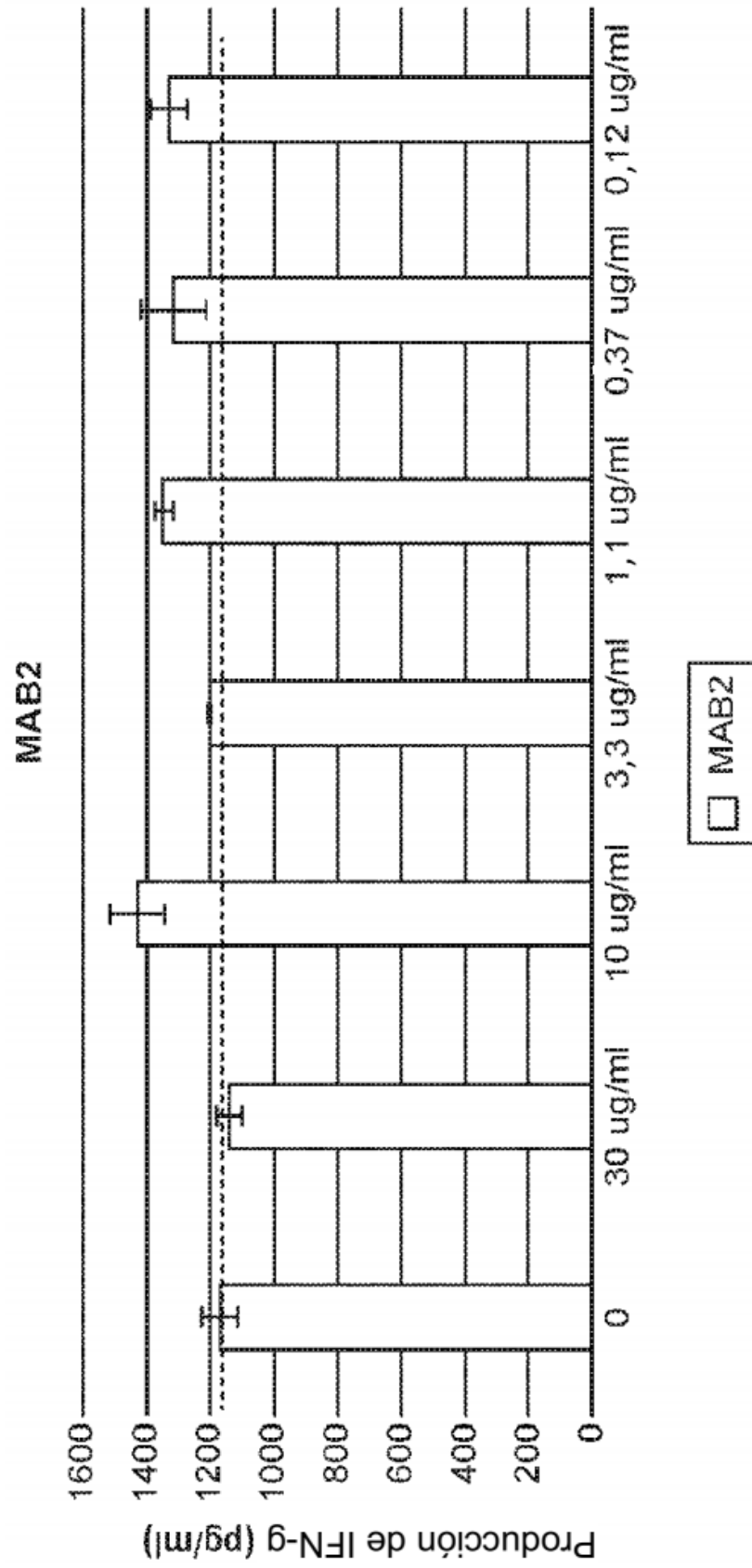


Figura 6B

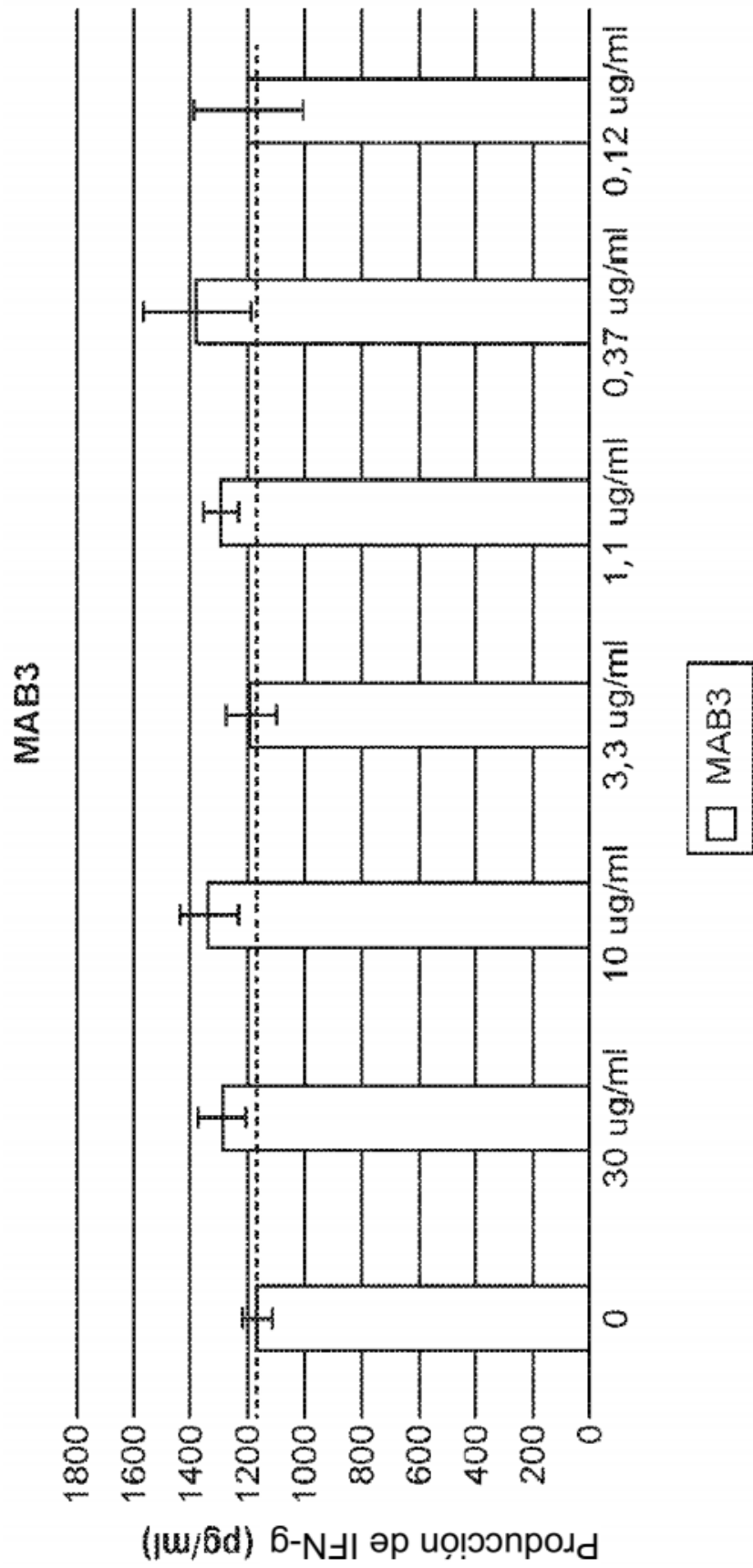


Figura 6C

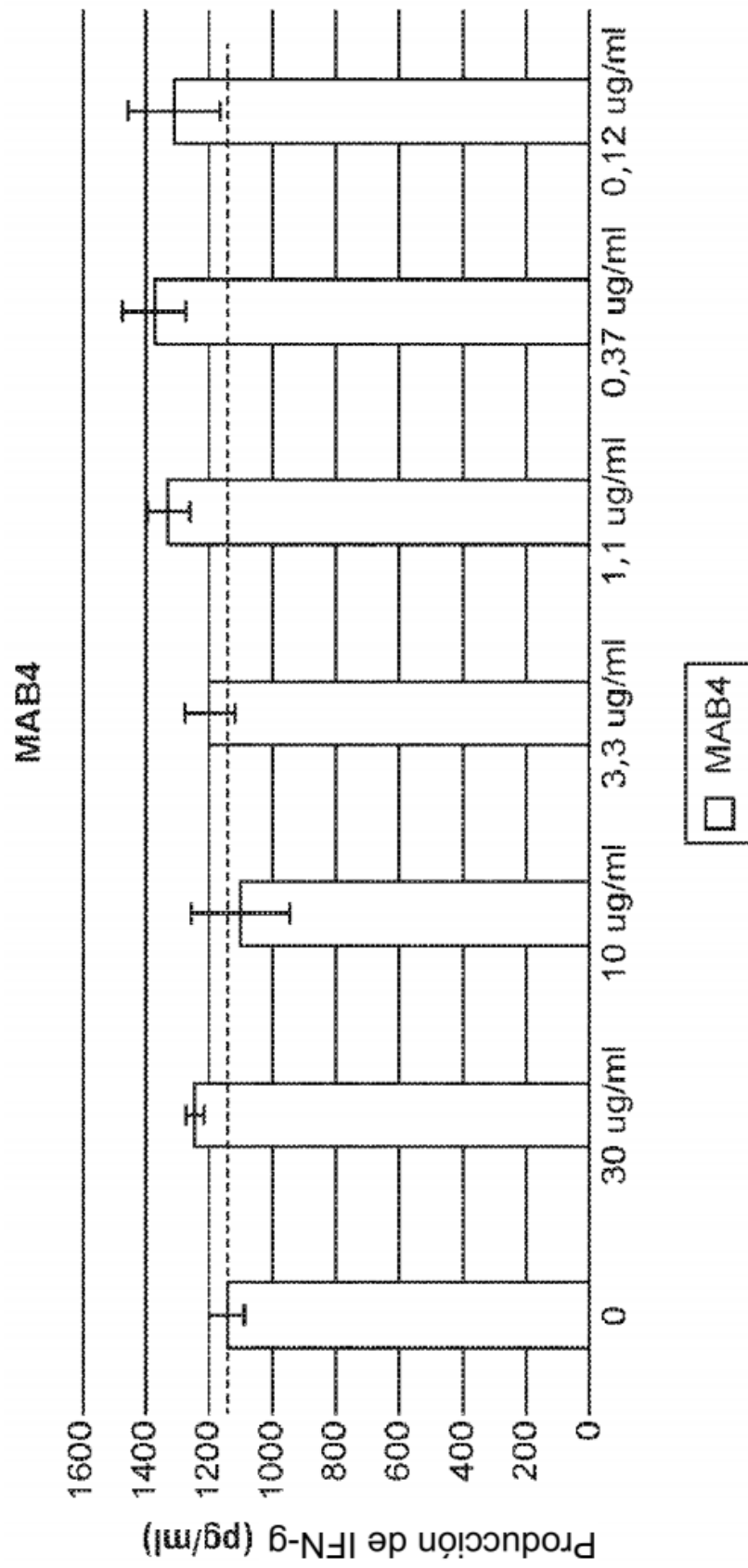


Figura 6D

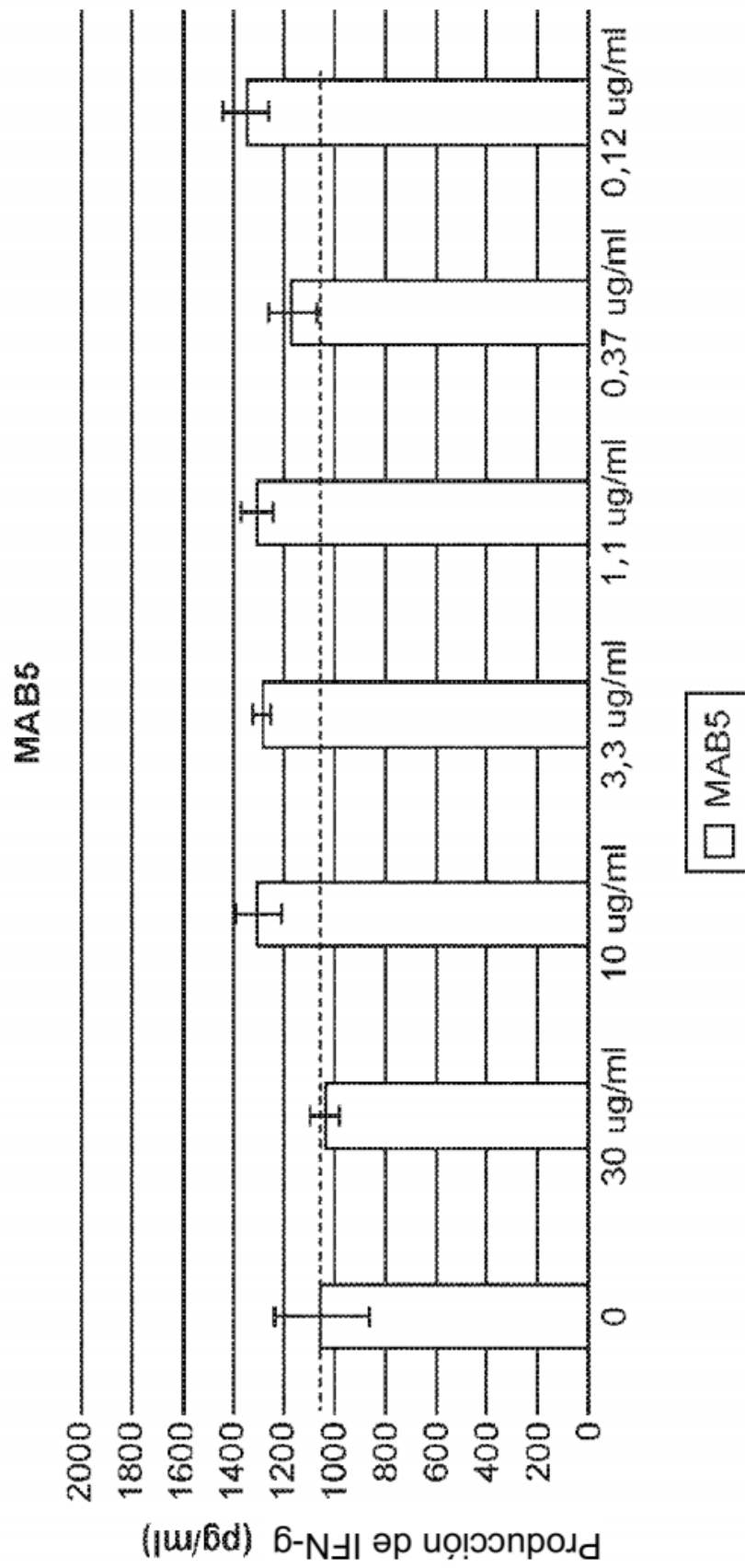


Figura 6E

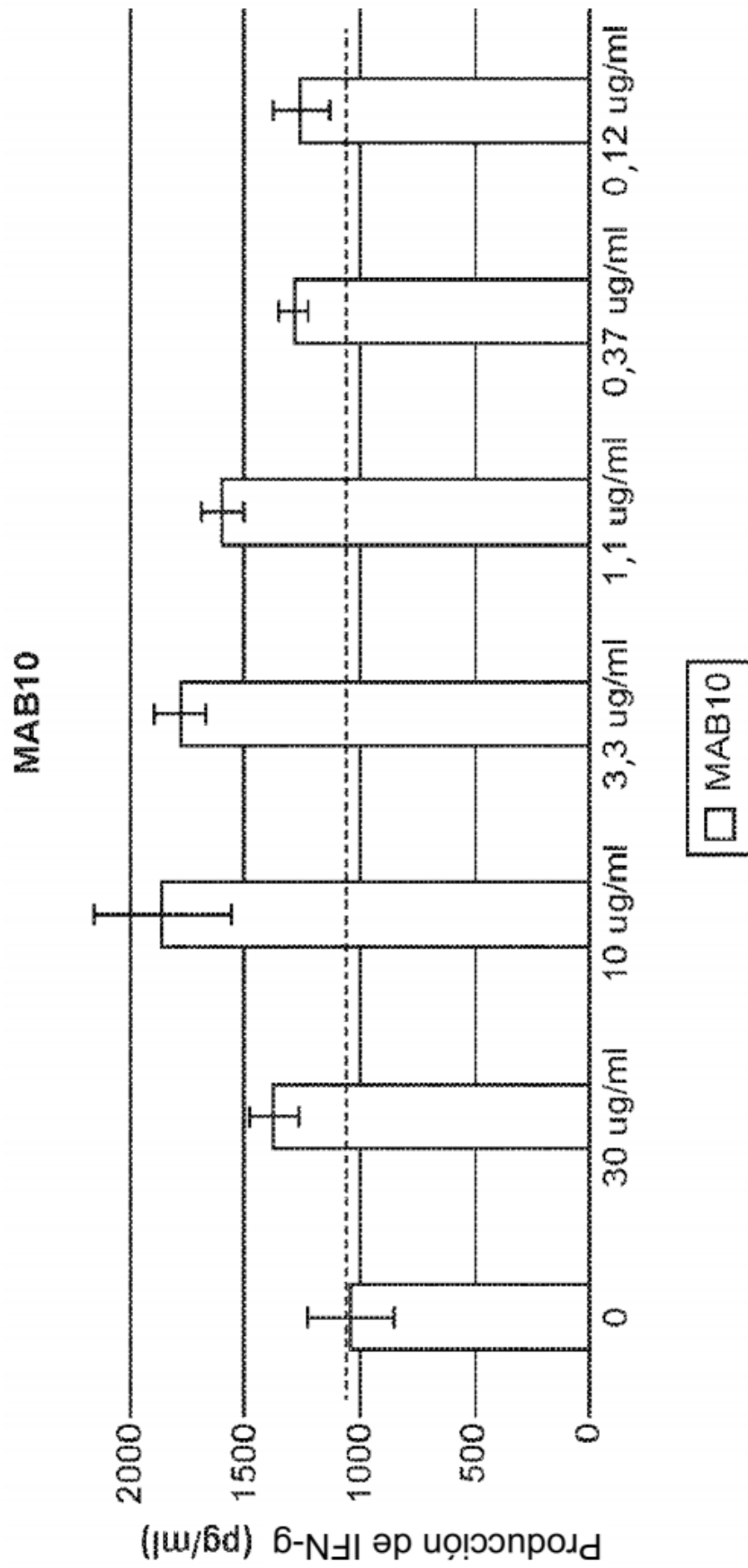


Figura 6F

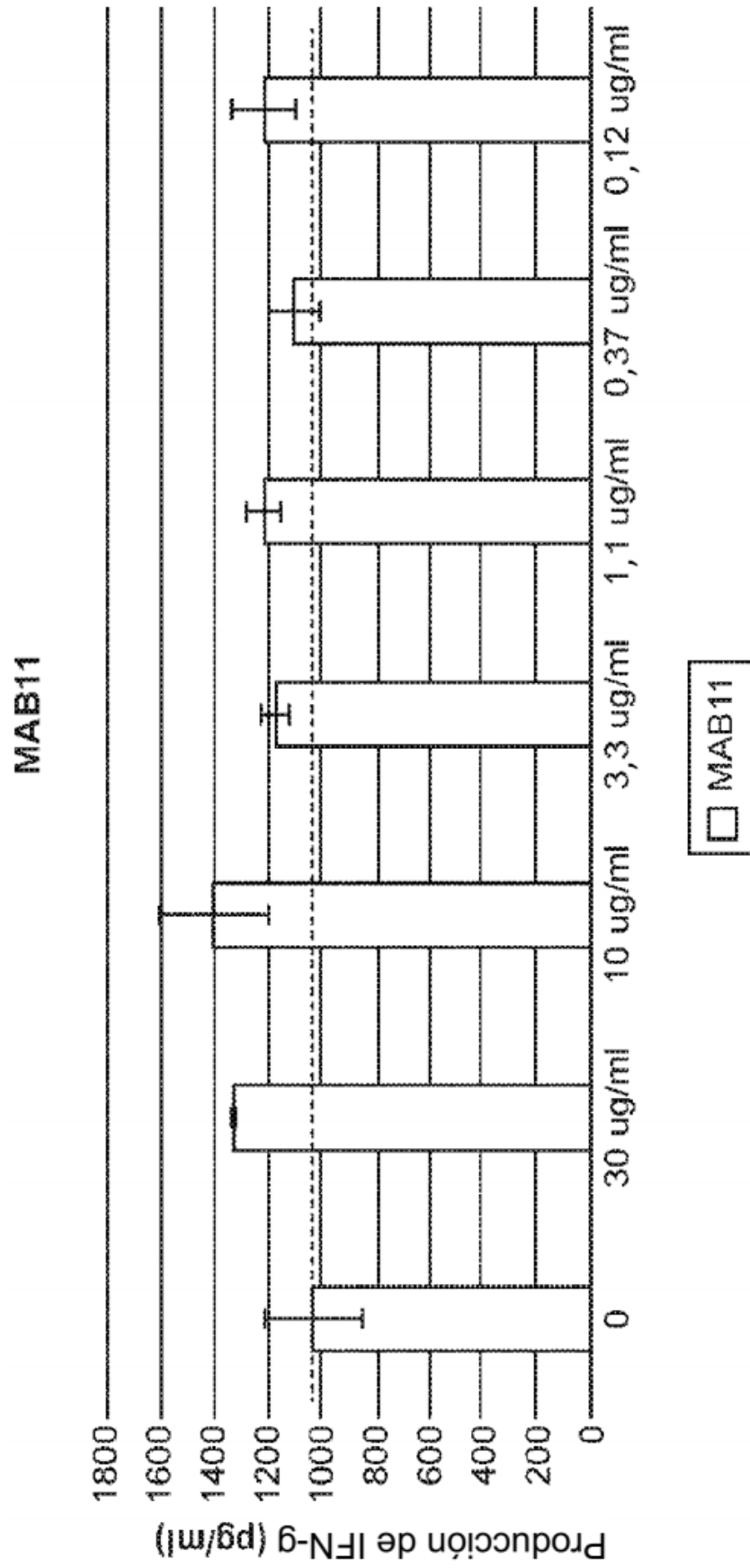


Figura 6G

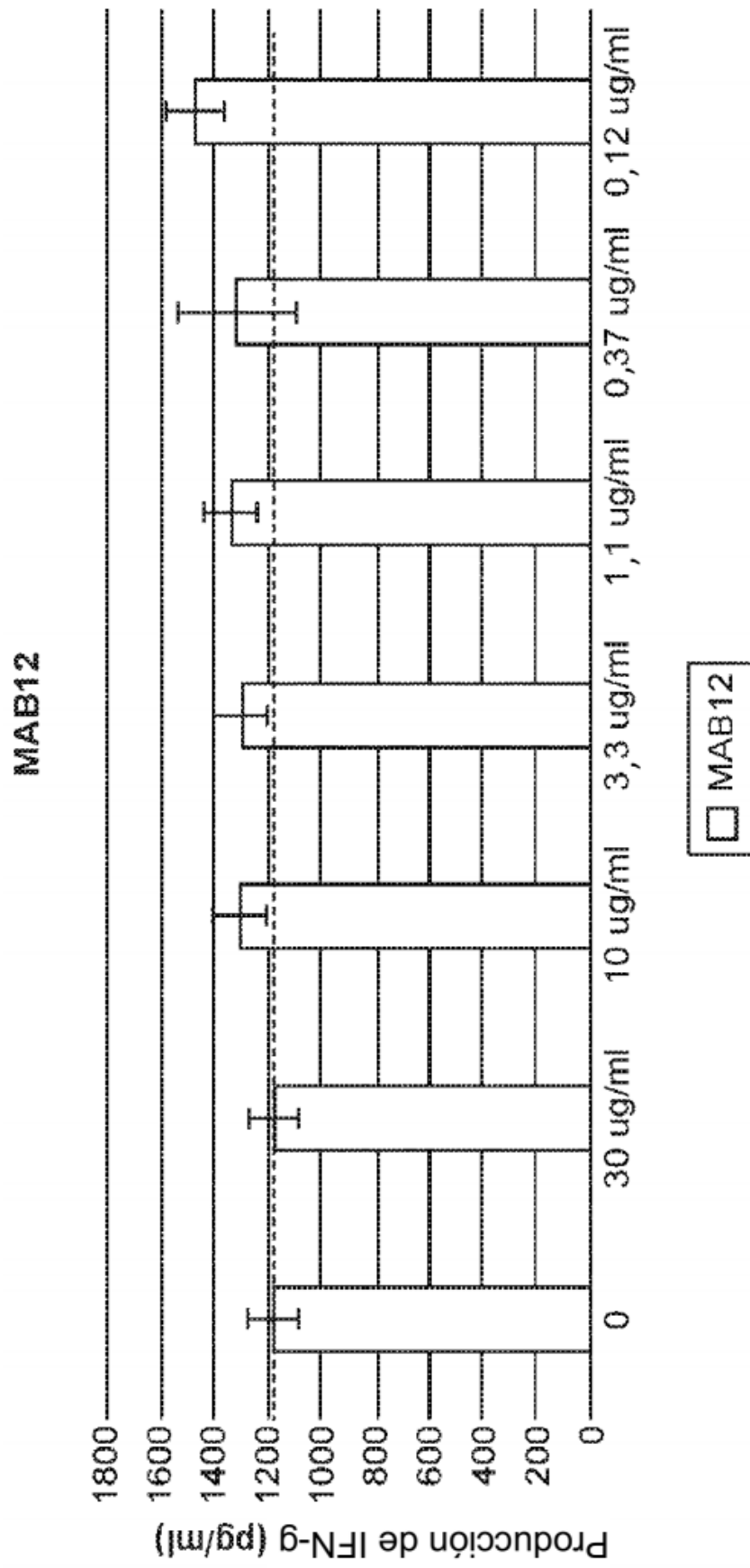


Figura 6H

MAB15

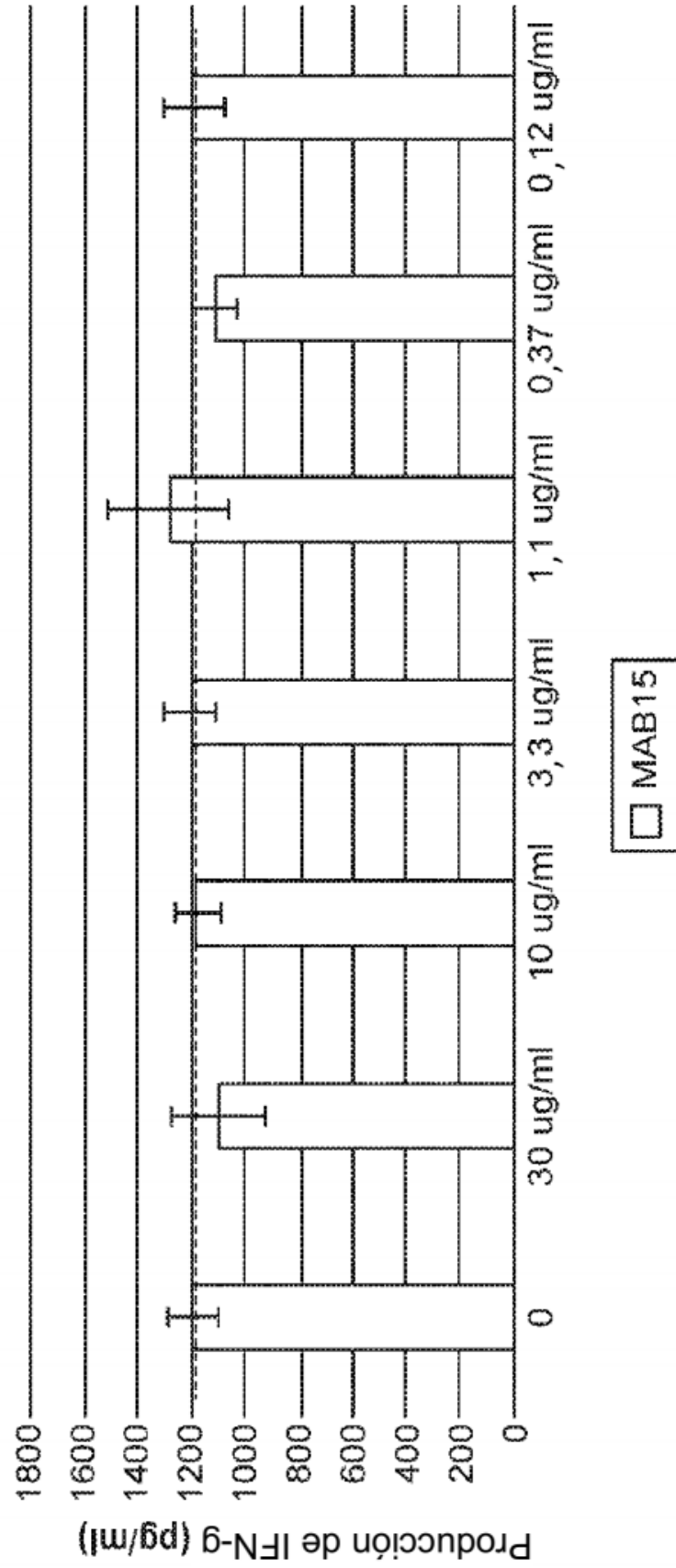


Figura 6I

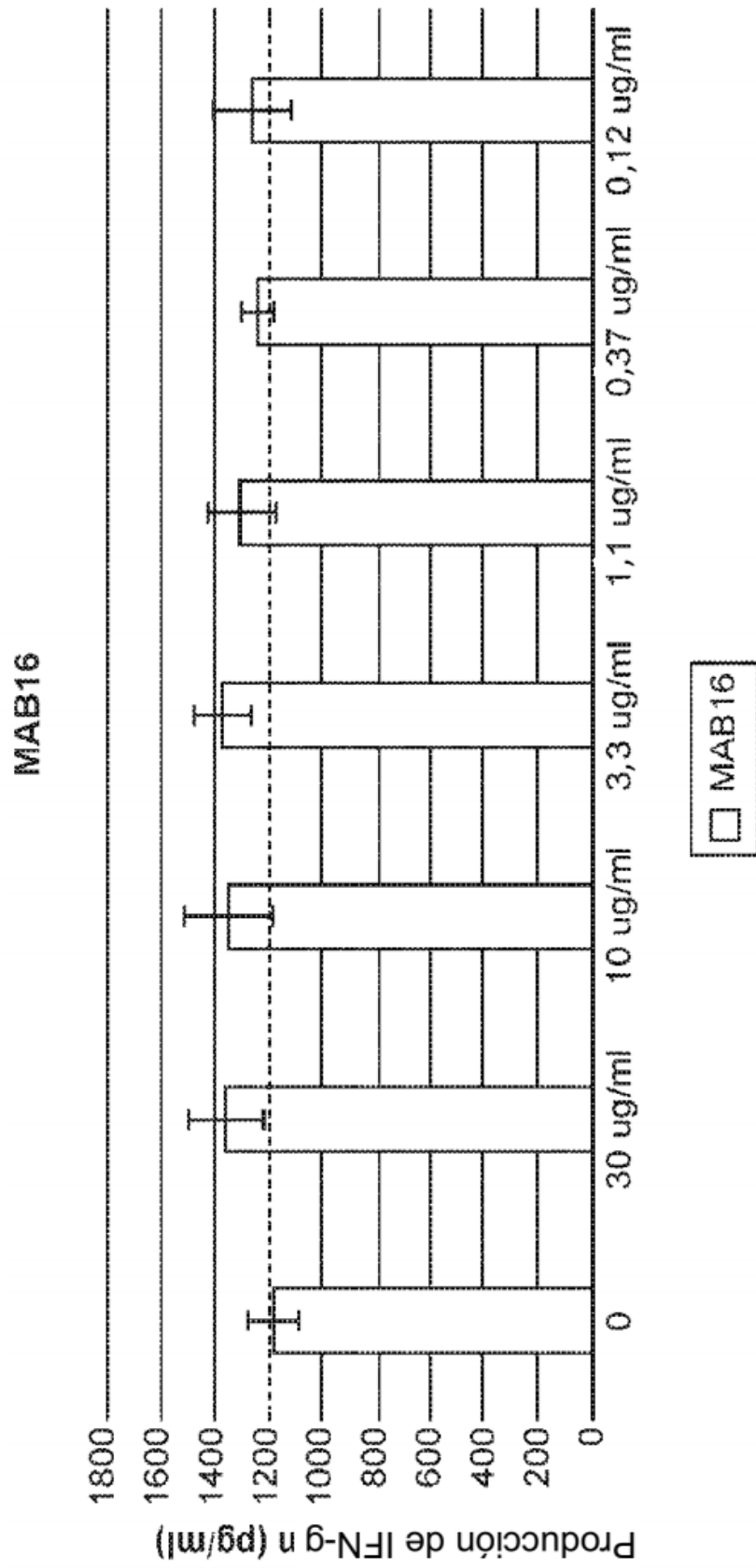


Figura 6J

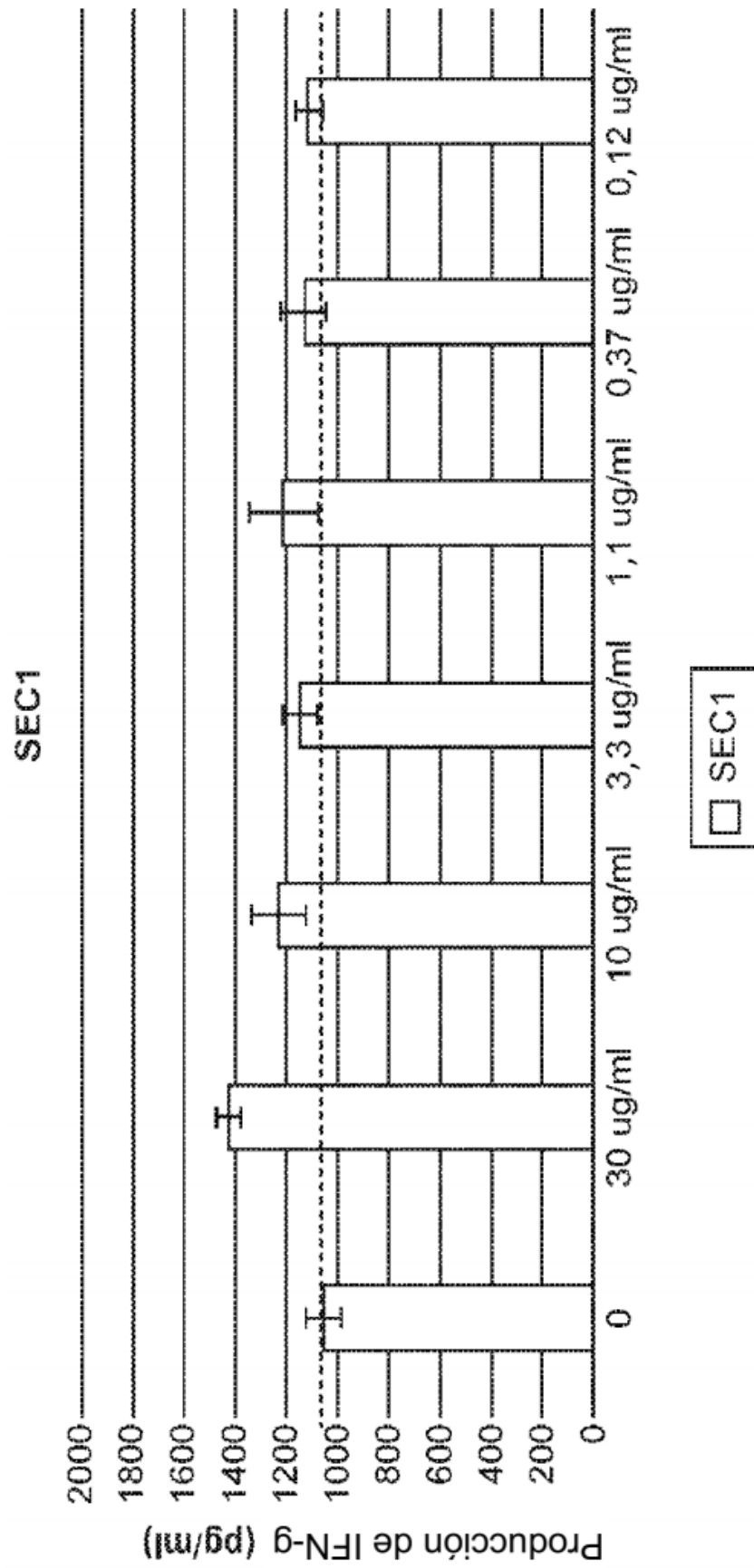


Figura 6K

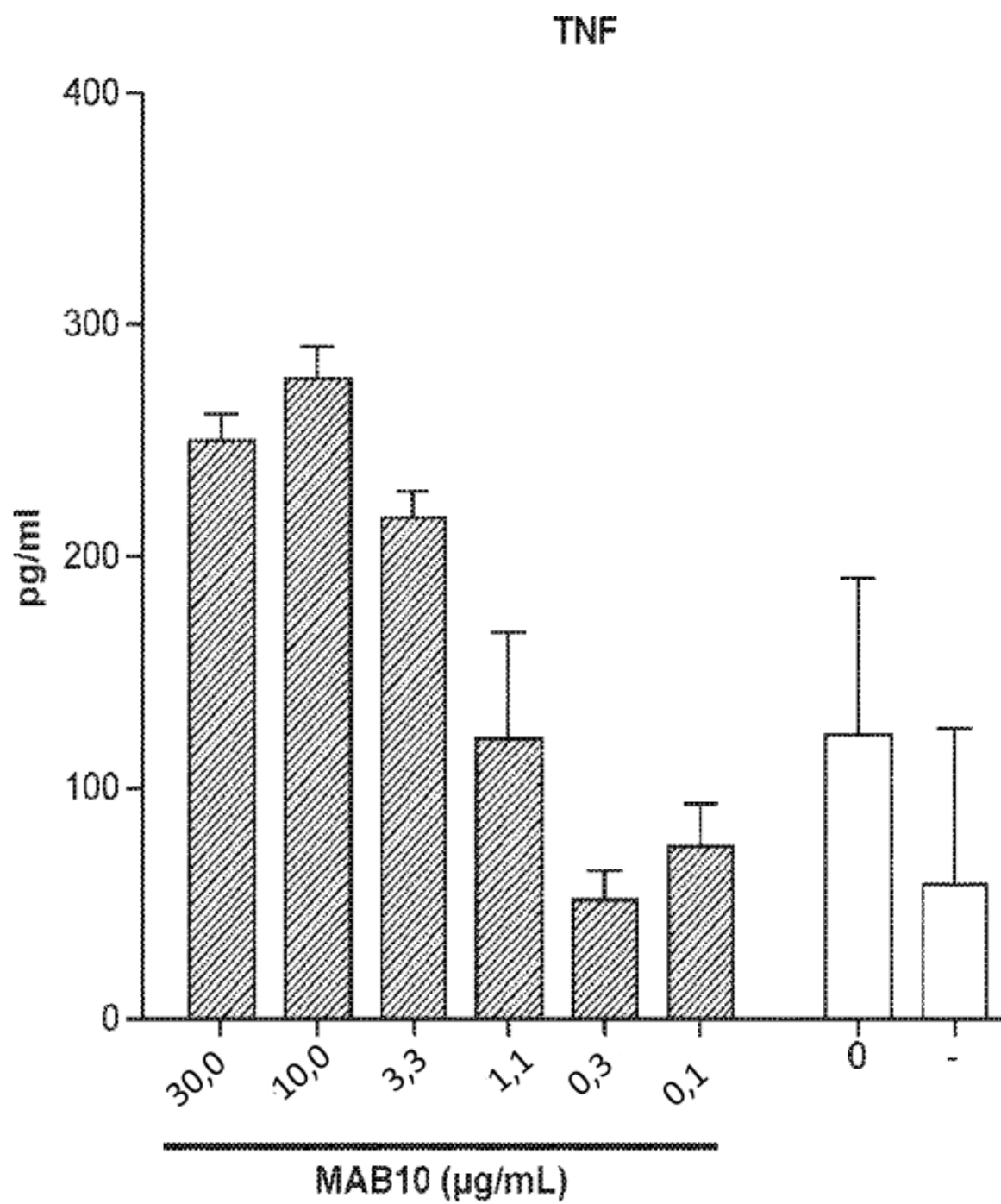


Figura 6L

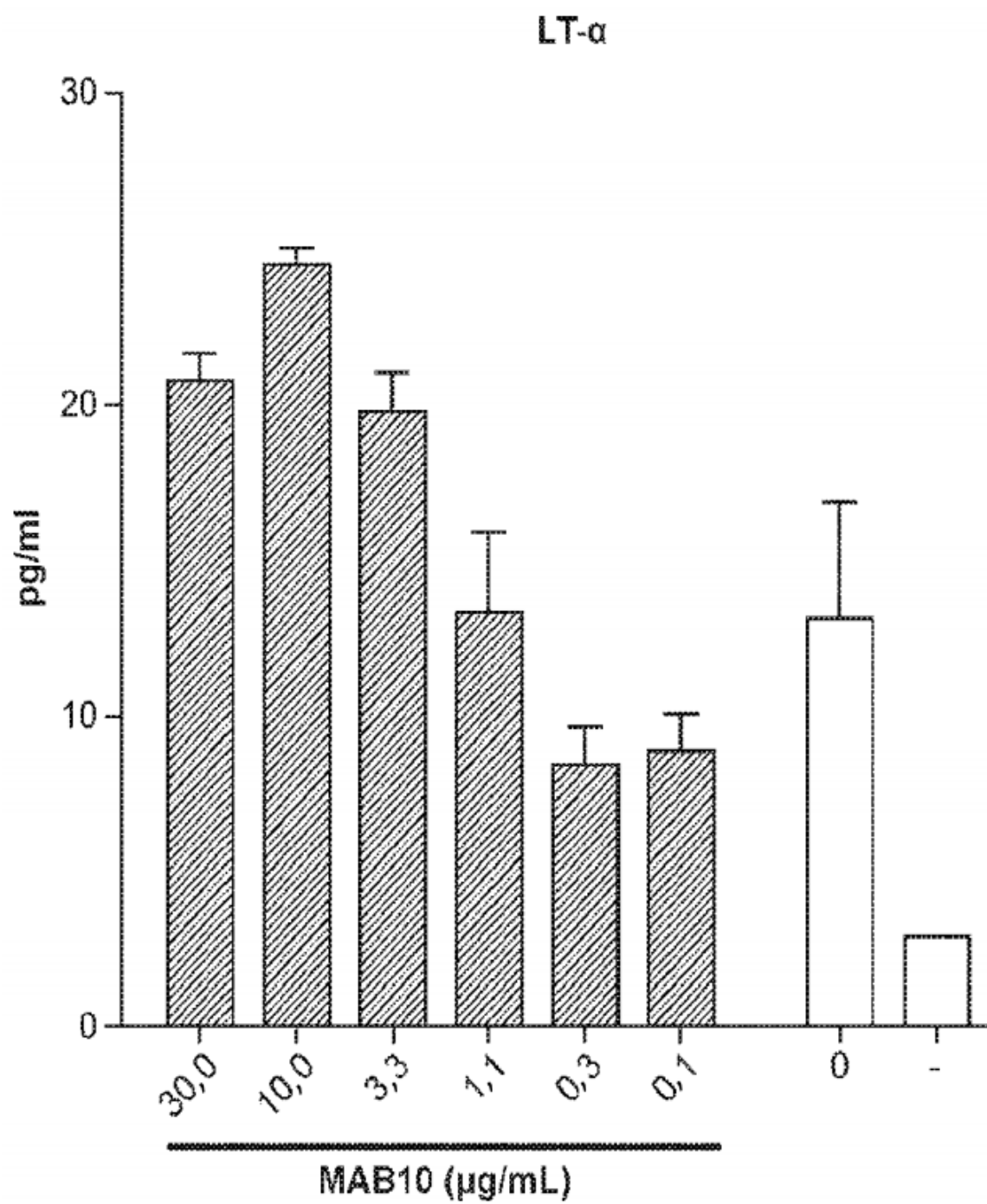


Figura 6M

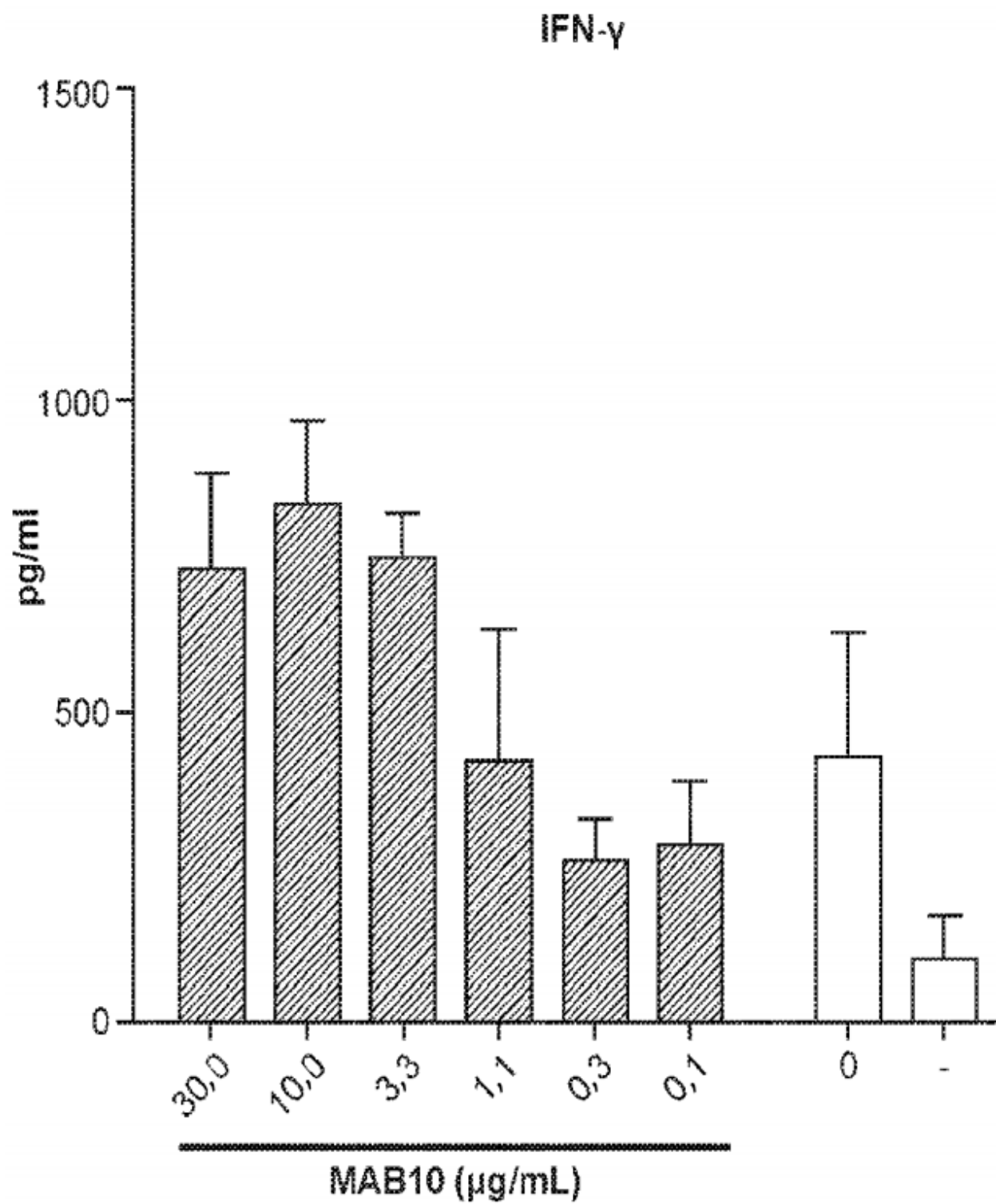


Figura 6N

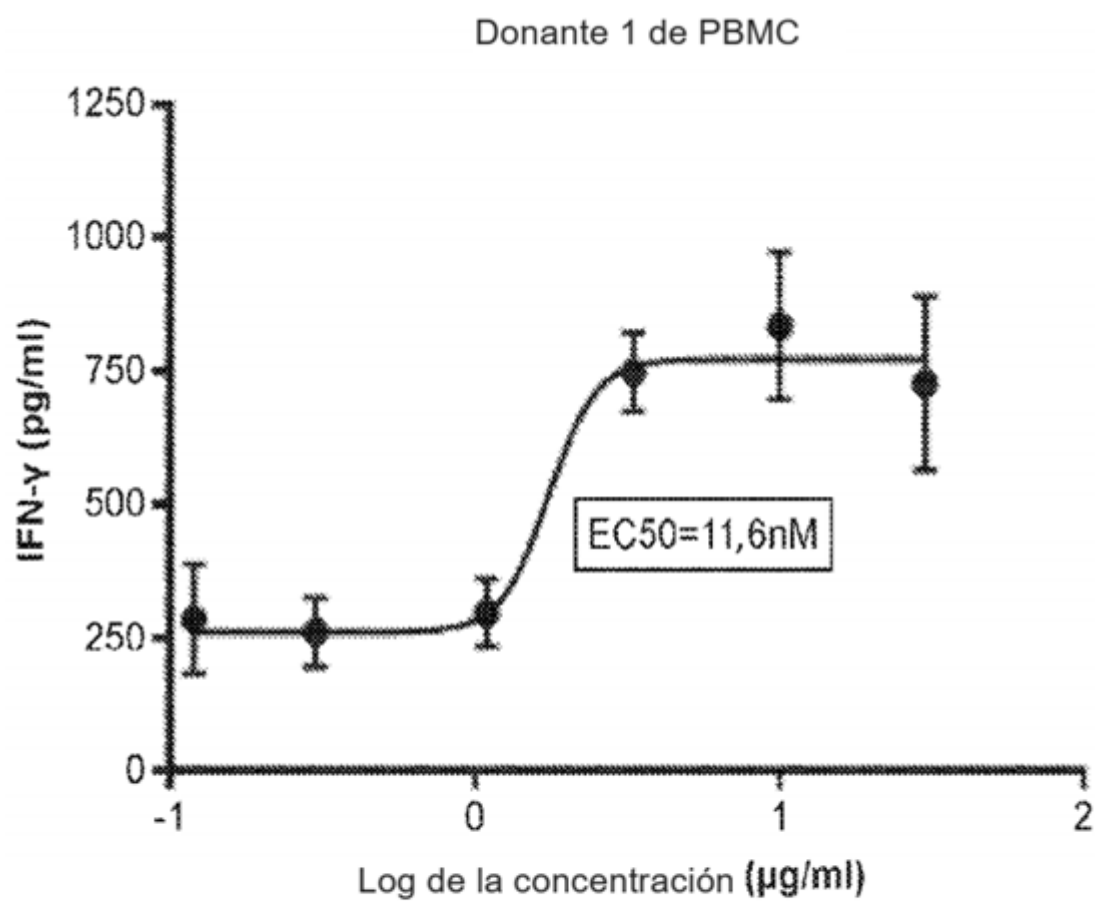


Figura 6O

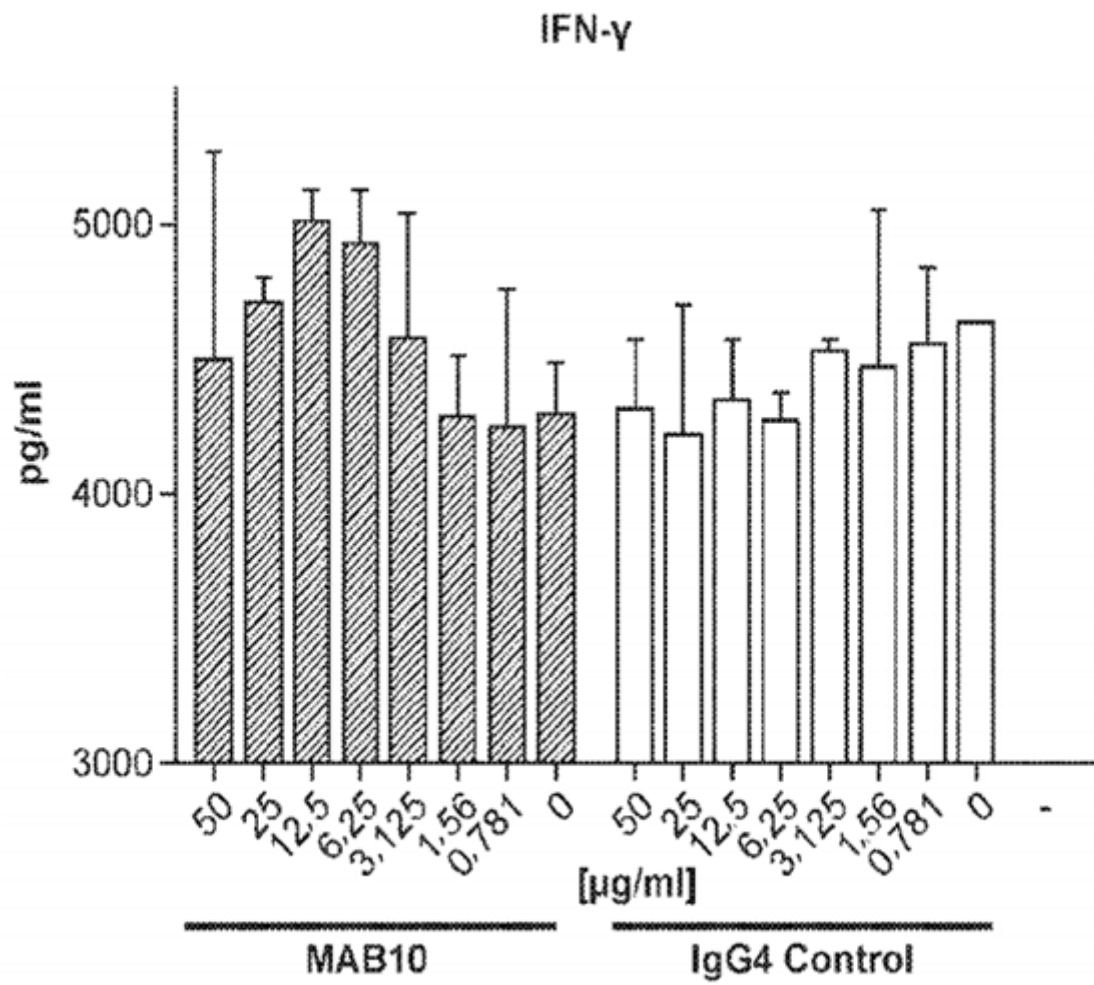


Figura 7A

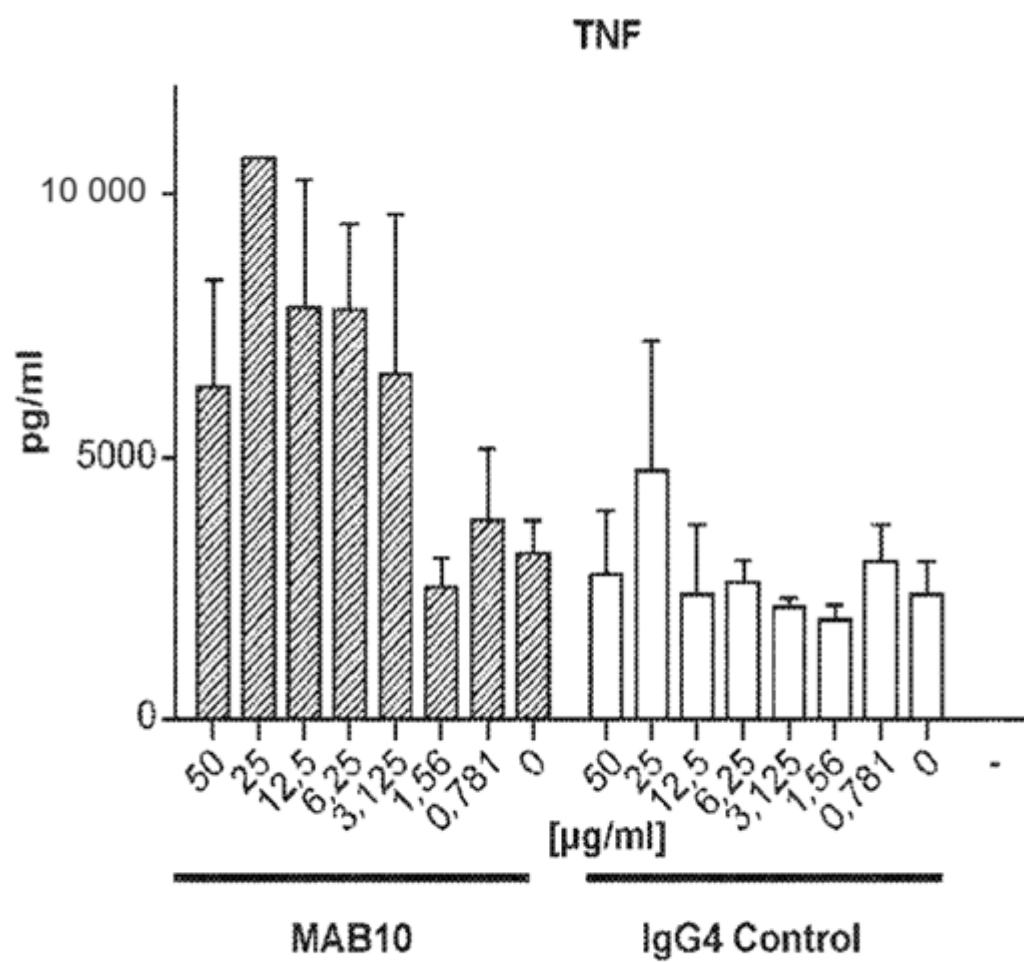


Figura 7B

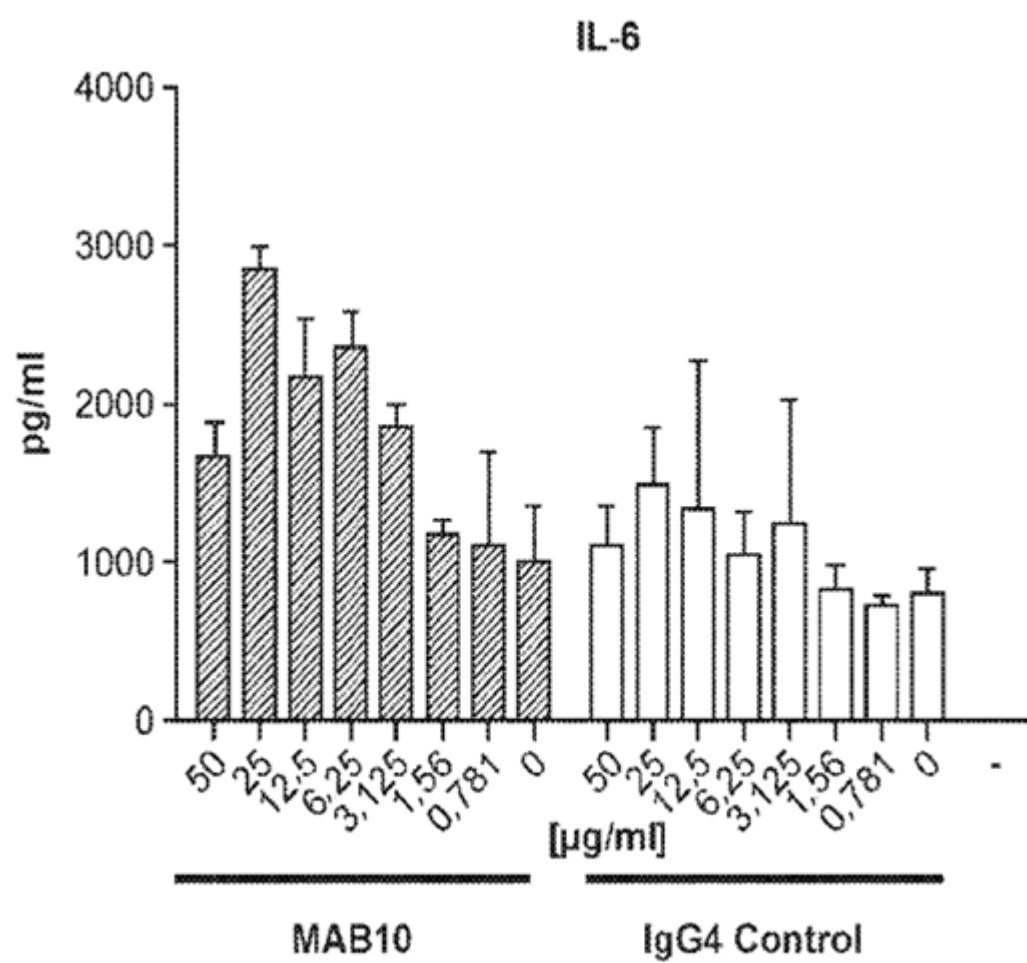


Figura 7C

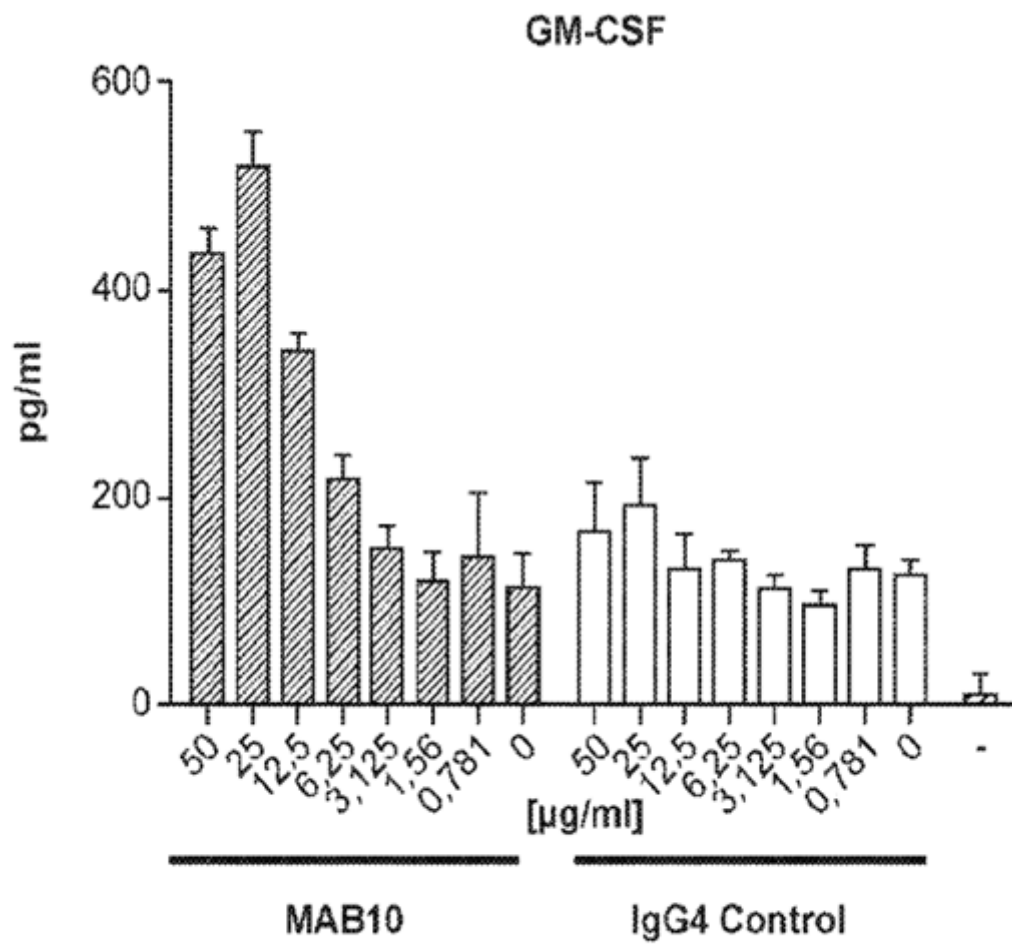


Figura 7D

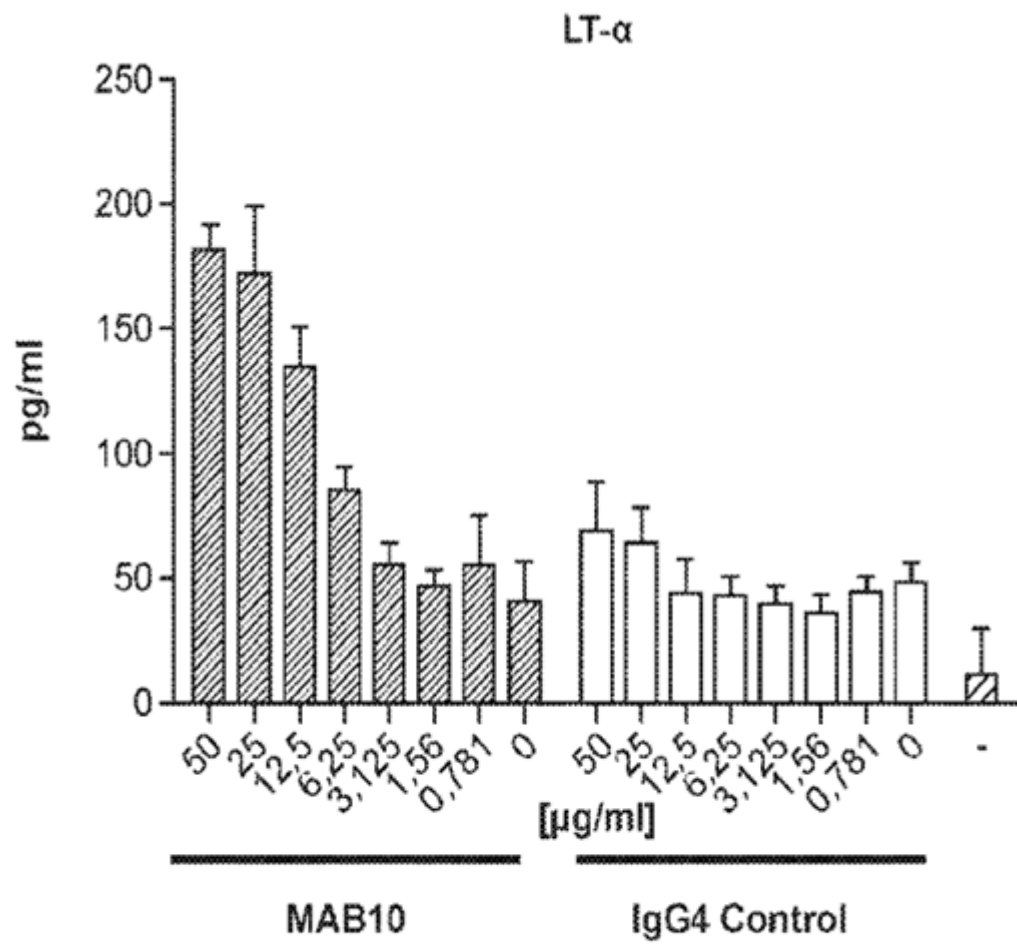


Figura 7E

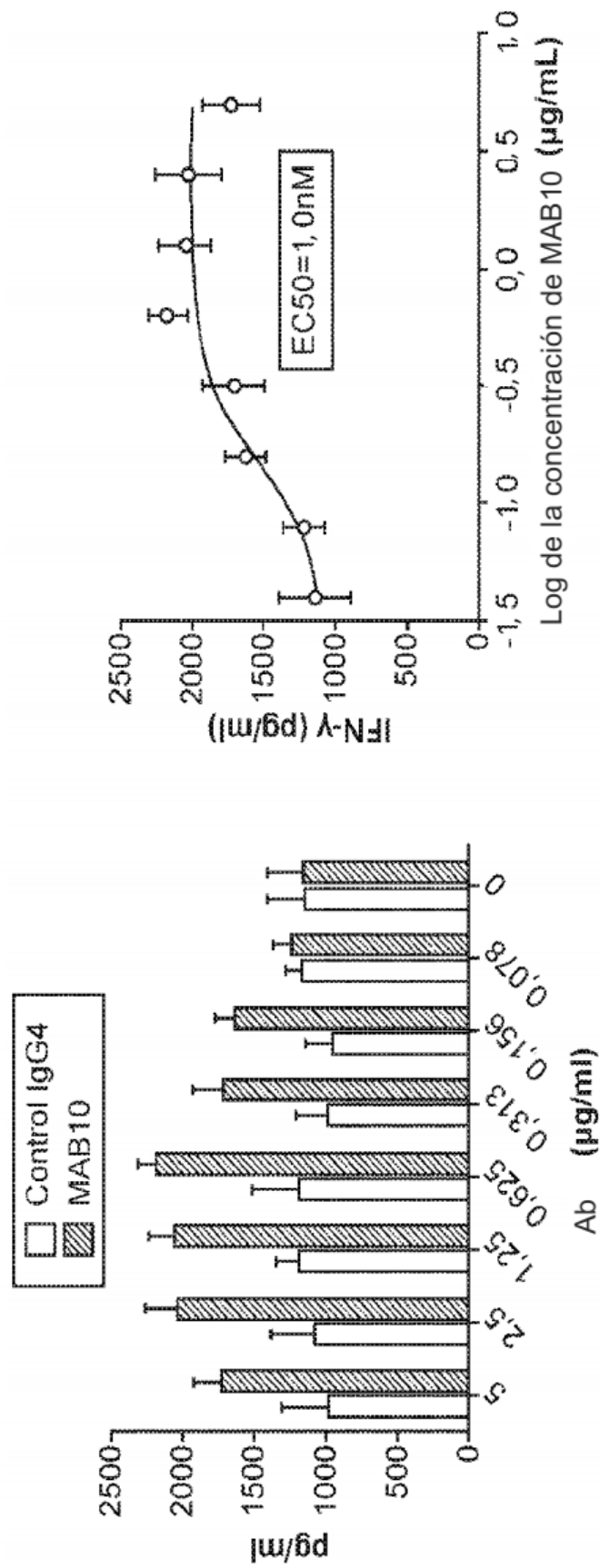


Figura 8A

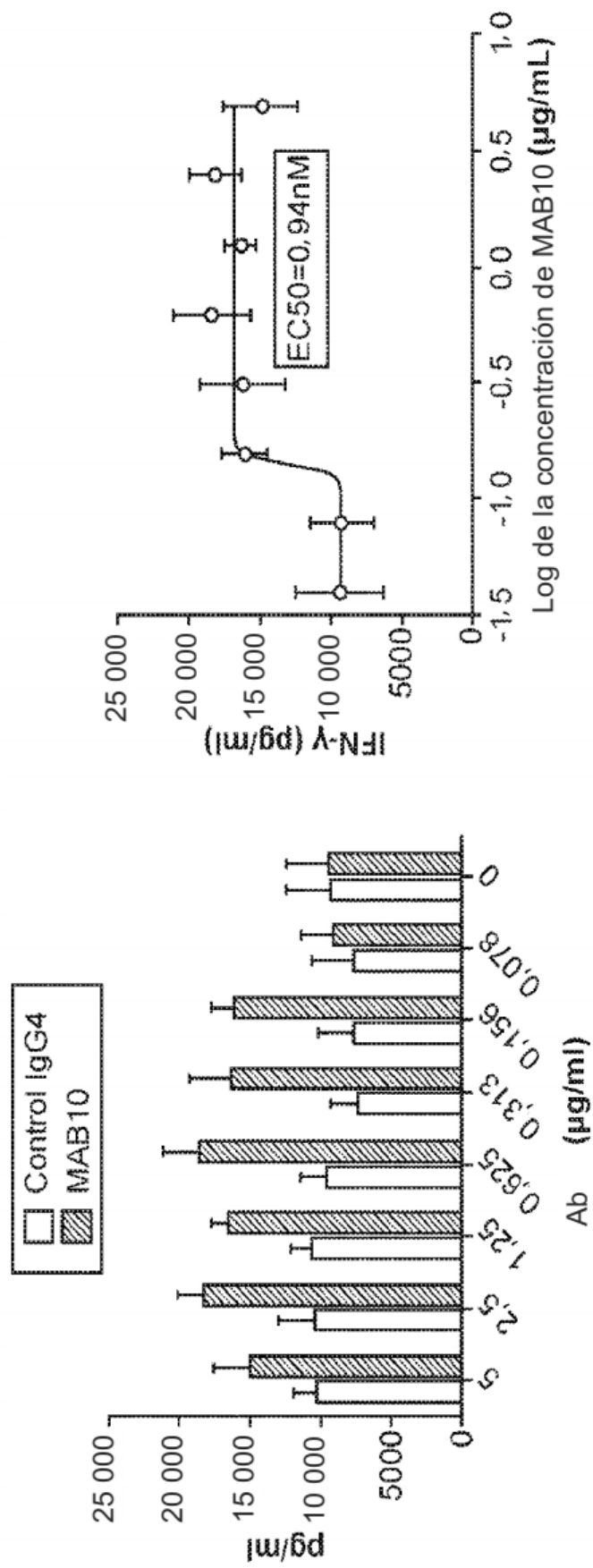


Figura 8B

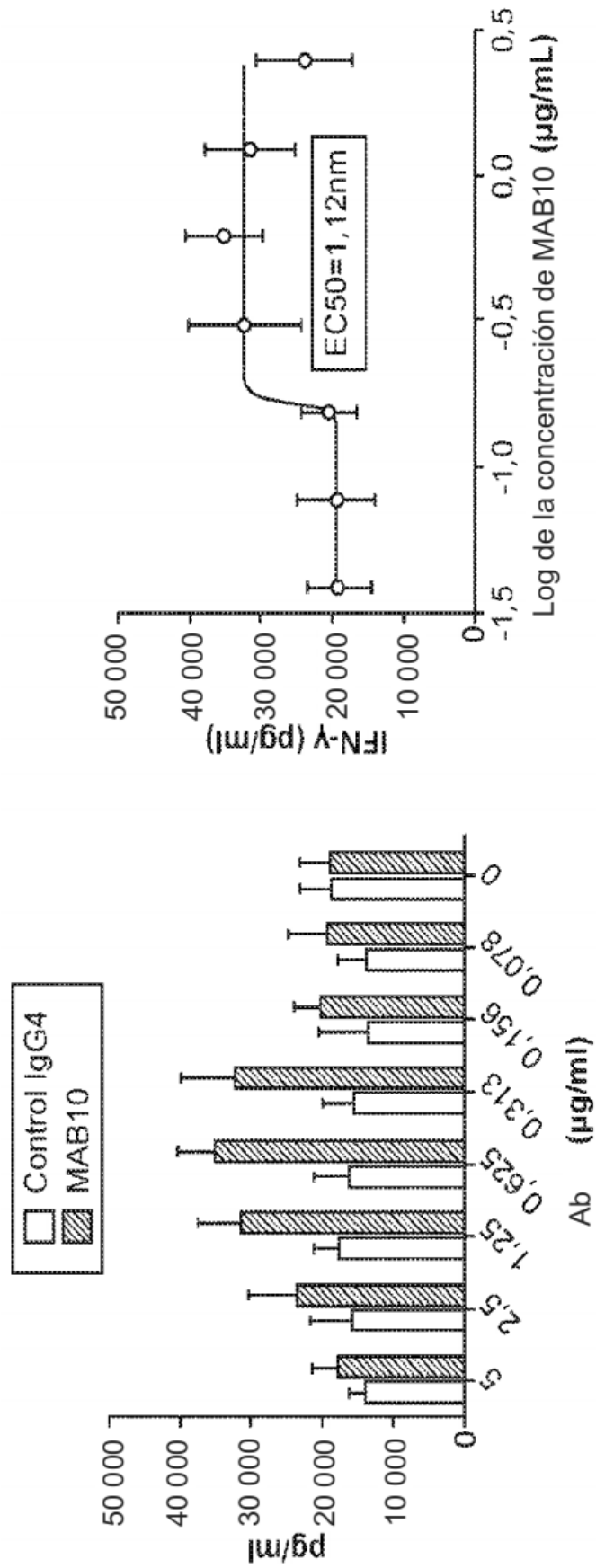


Figura 8C

Ensayo TIGIT/PD1, relación Anti-TIGIT y Anti-PD-1 1:1

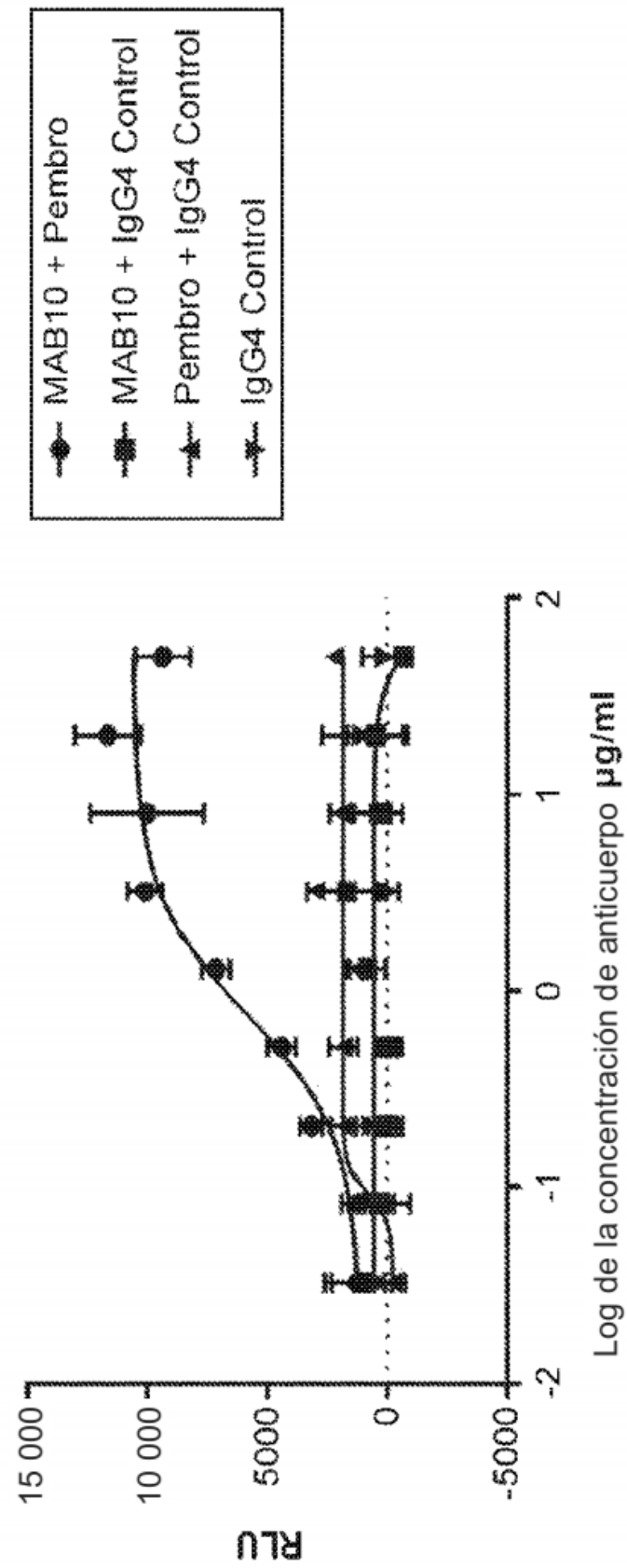


Figura 9A

TIGIT/PD1, concentración fija de Anti-PD-1

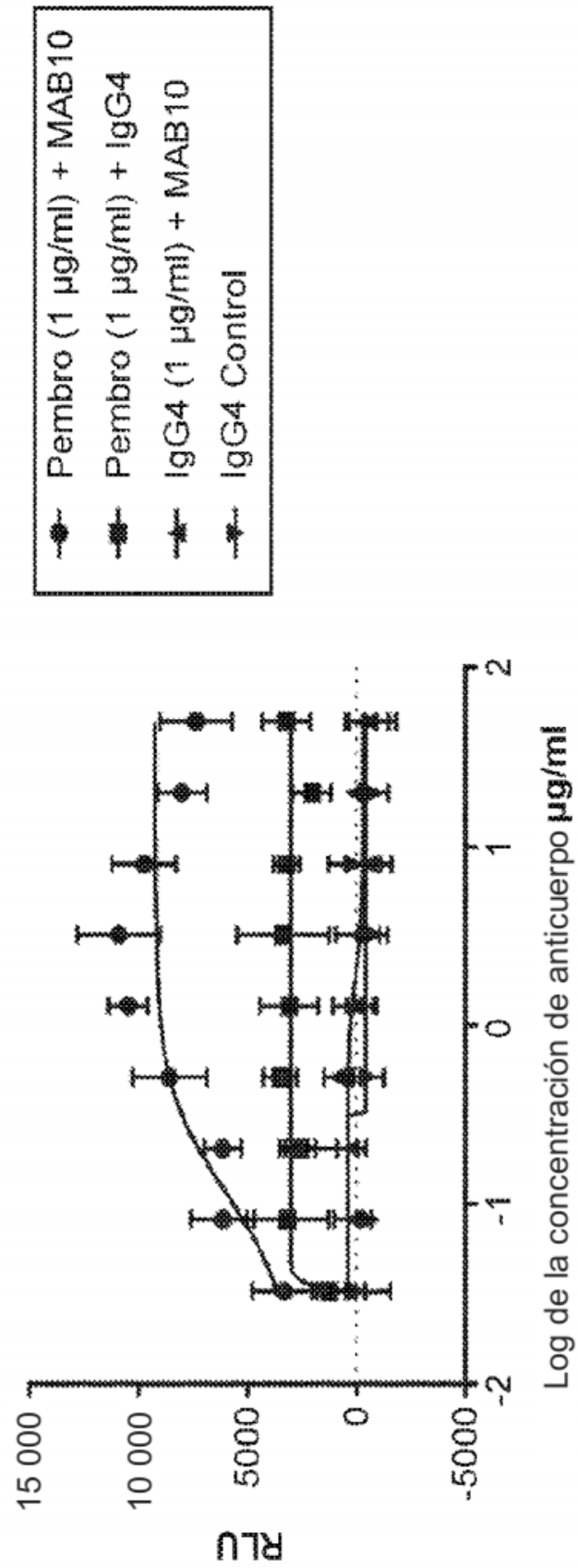


Figura 9B

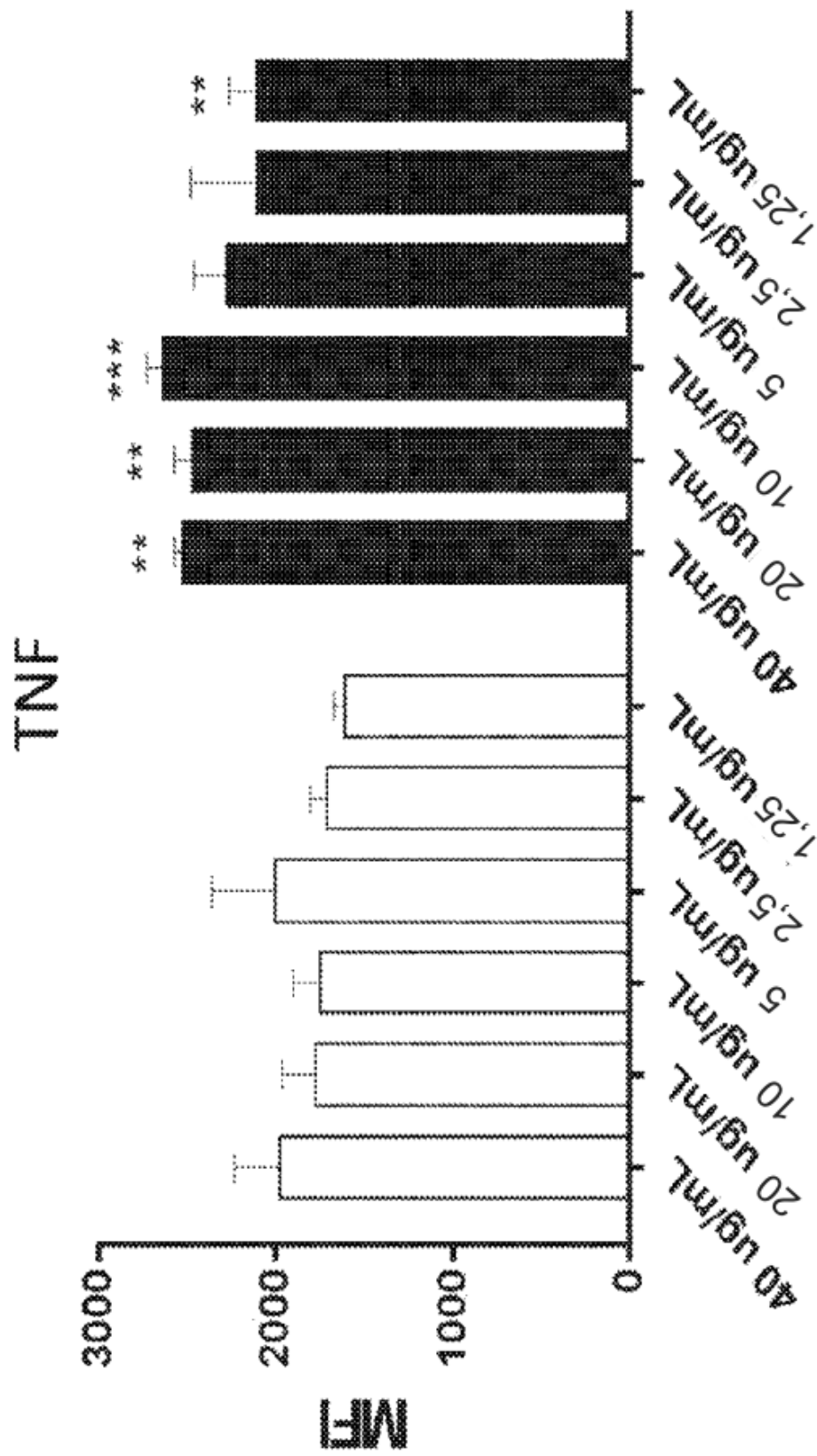


Figura 10A

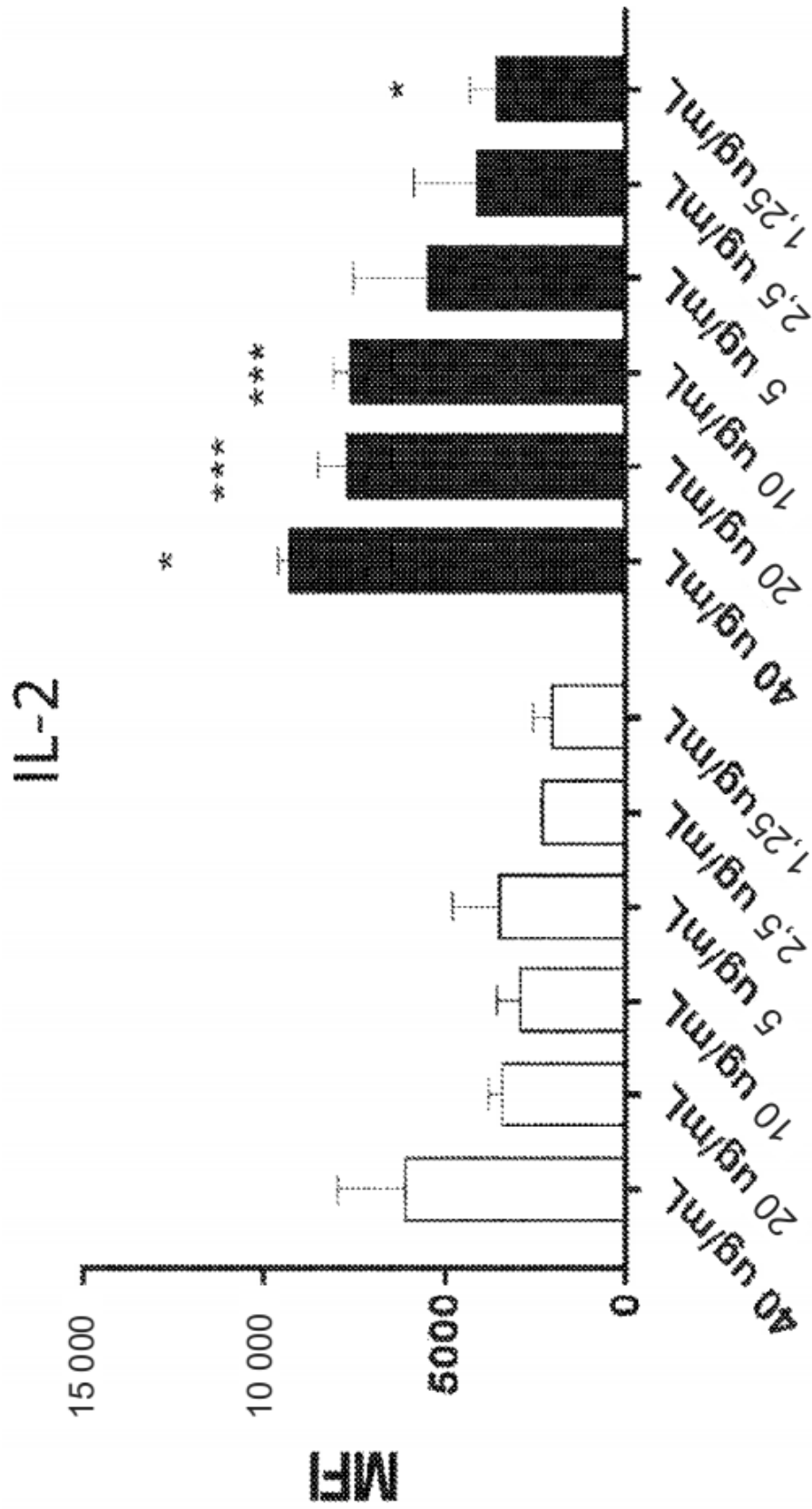


Figura 10B

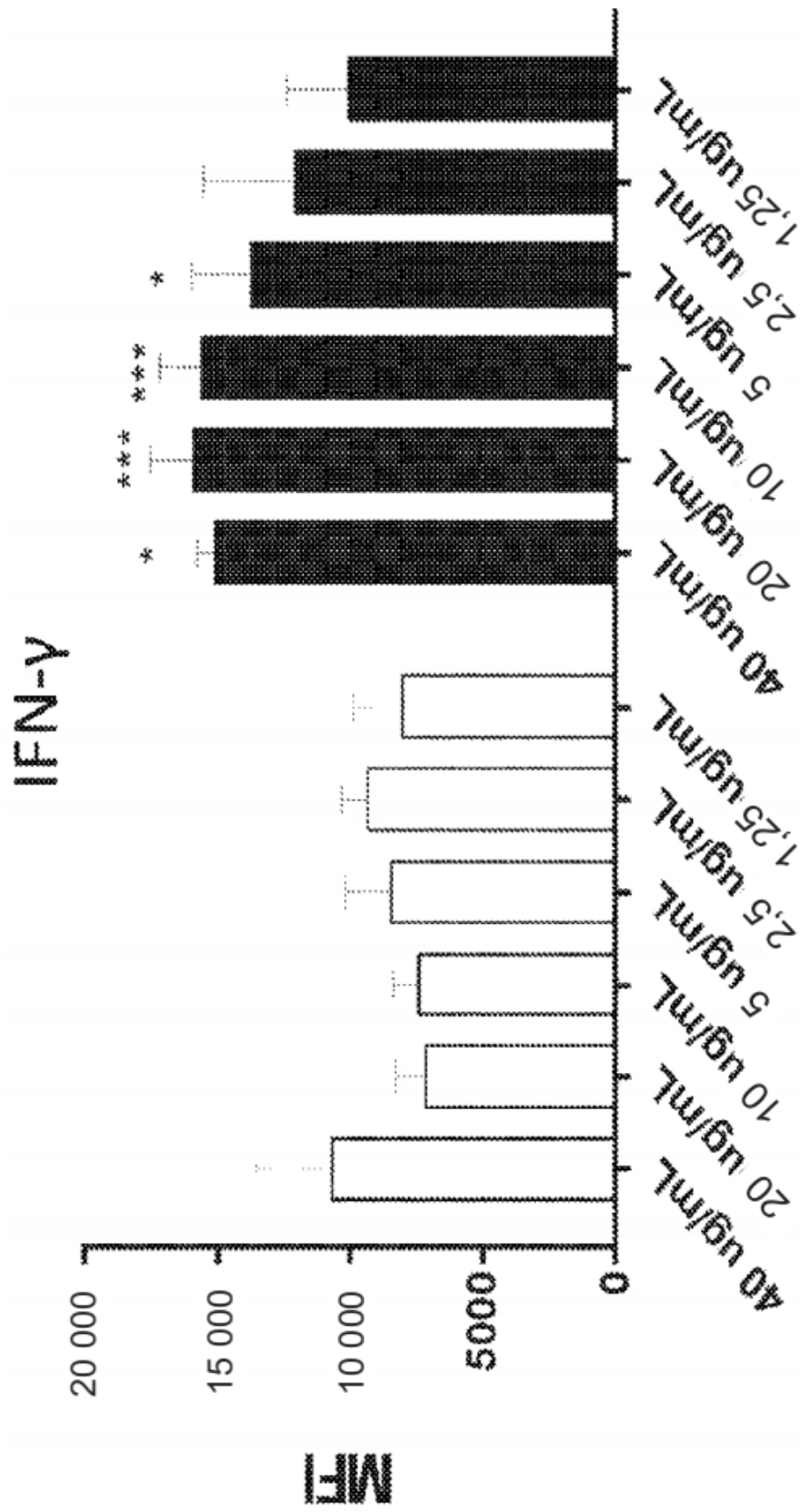


Figura 10C

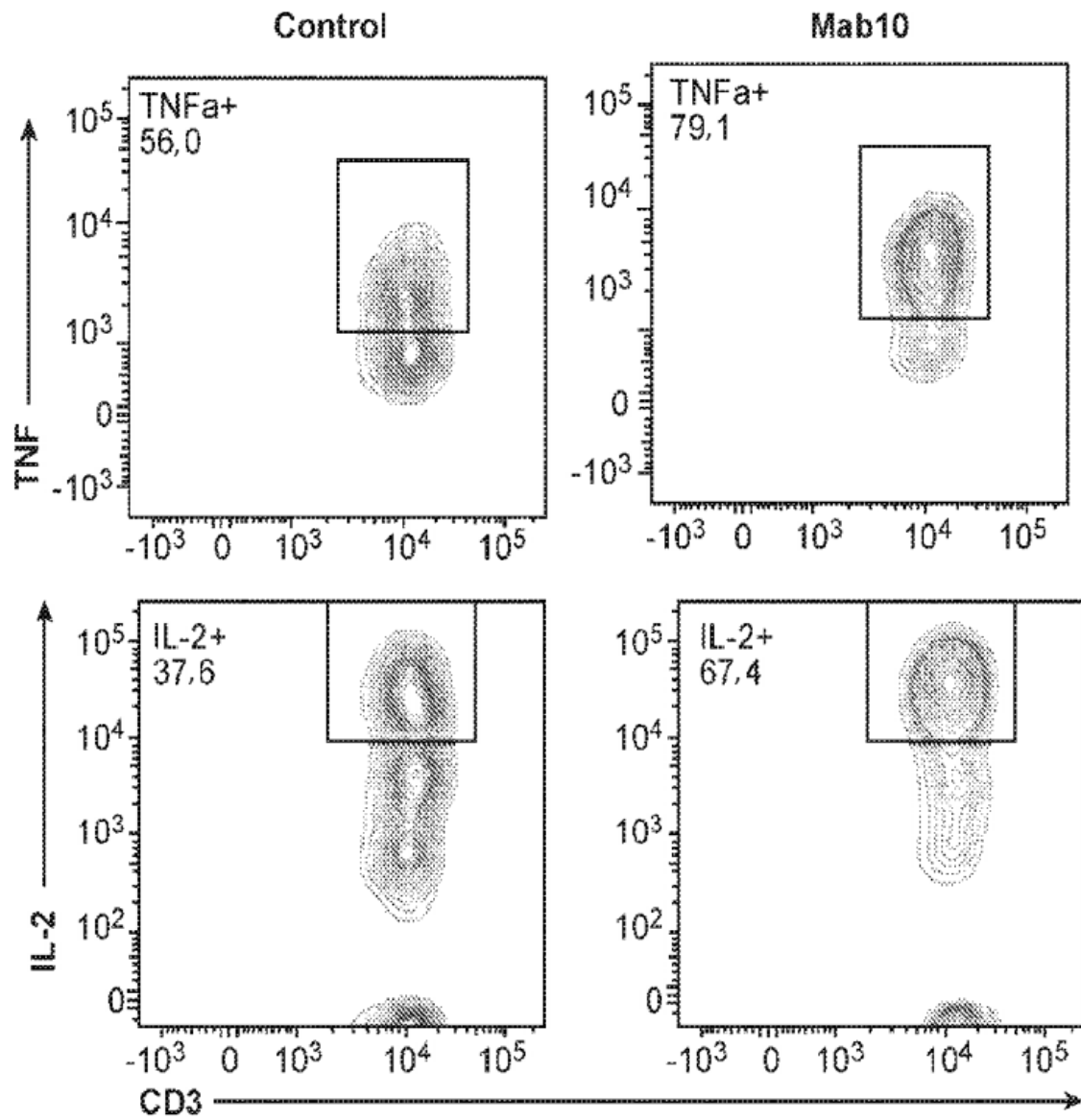


Figura 10D

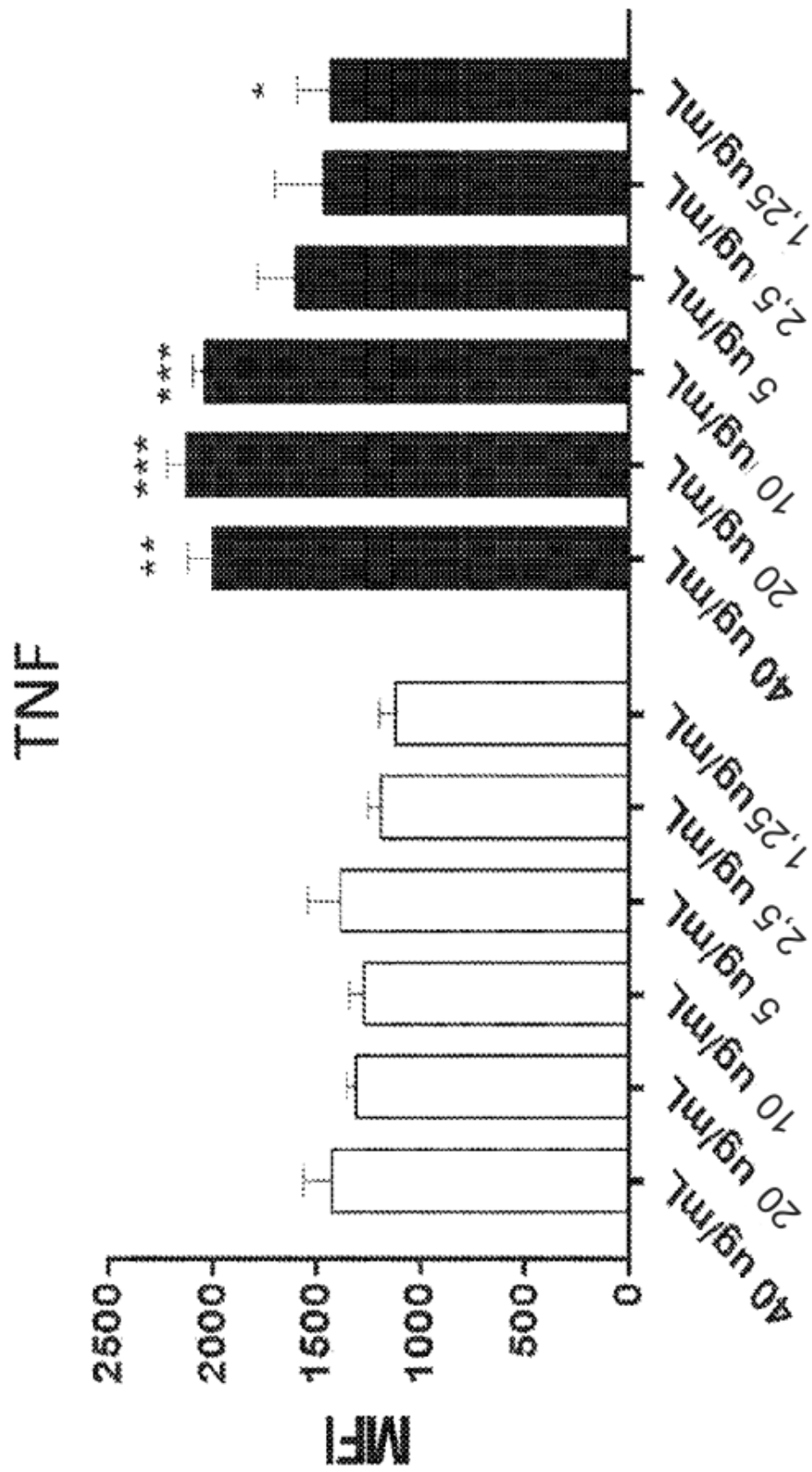


Figura 11A

Perforina

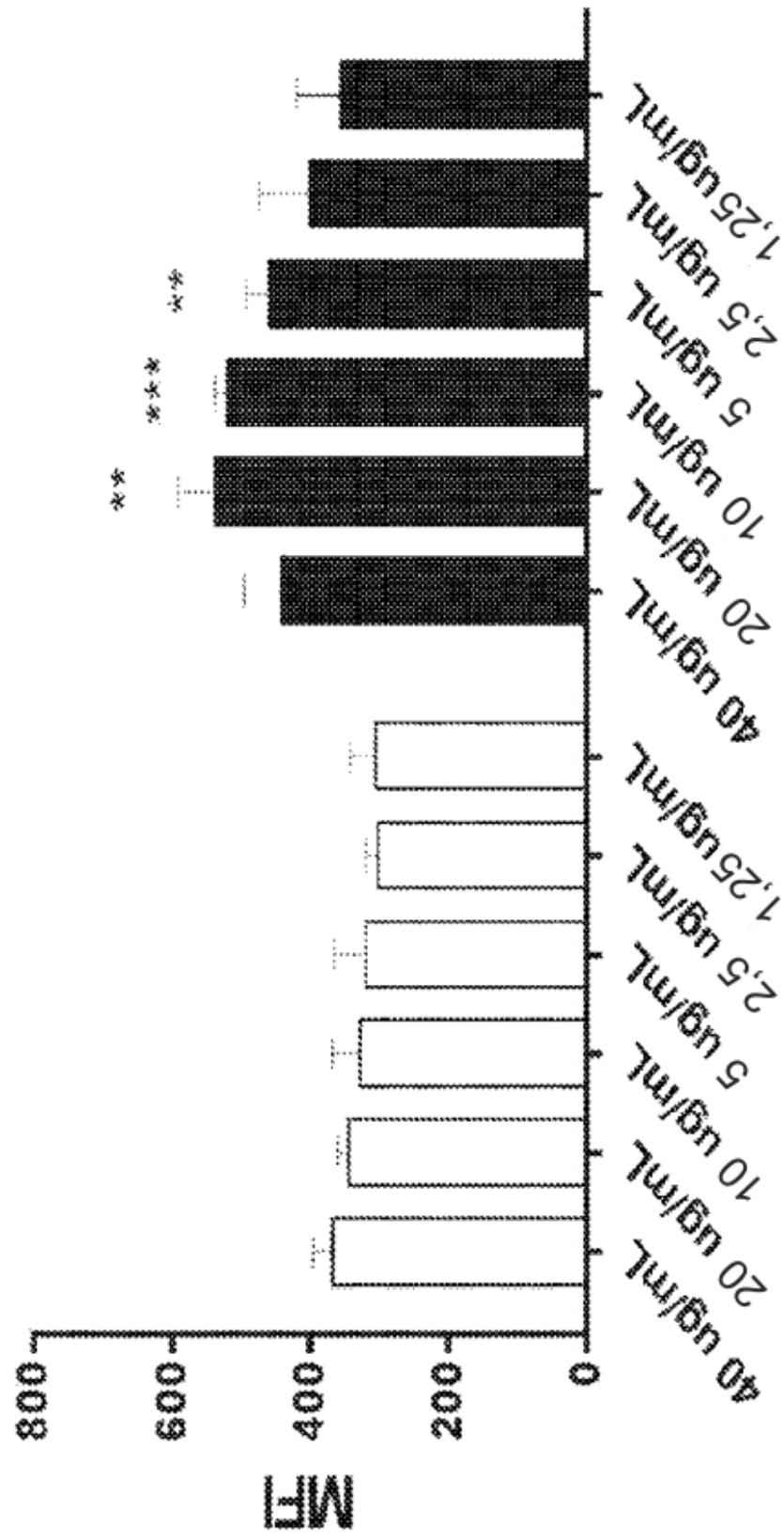


Figura 11B

Granzima B

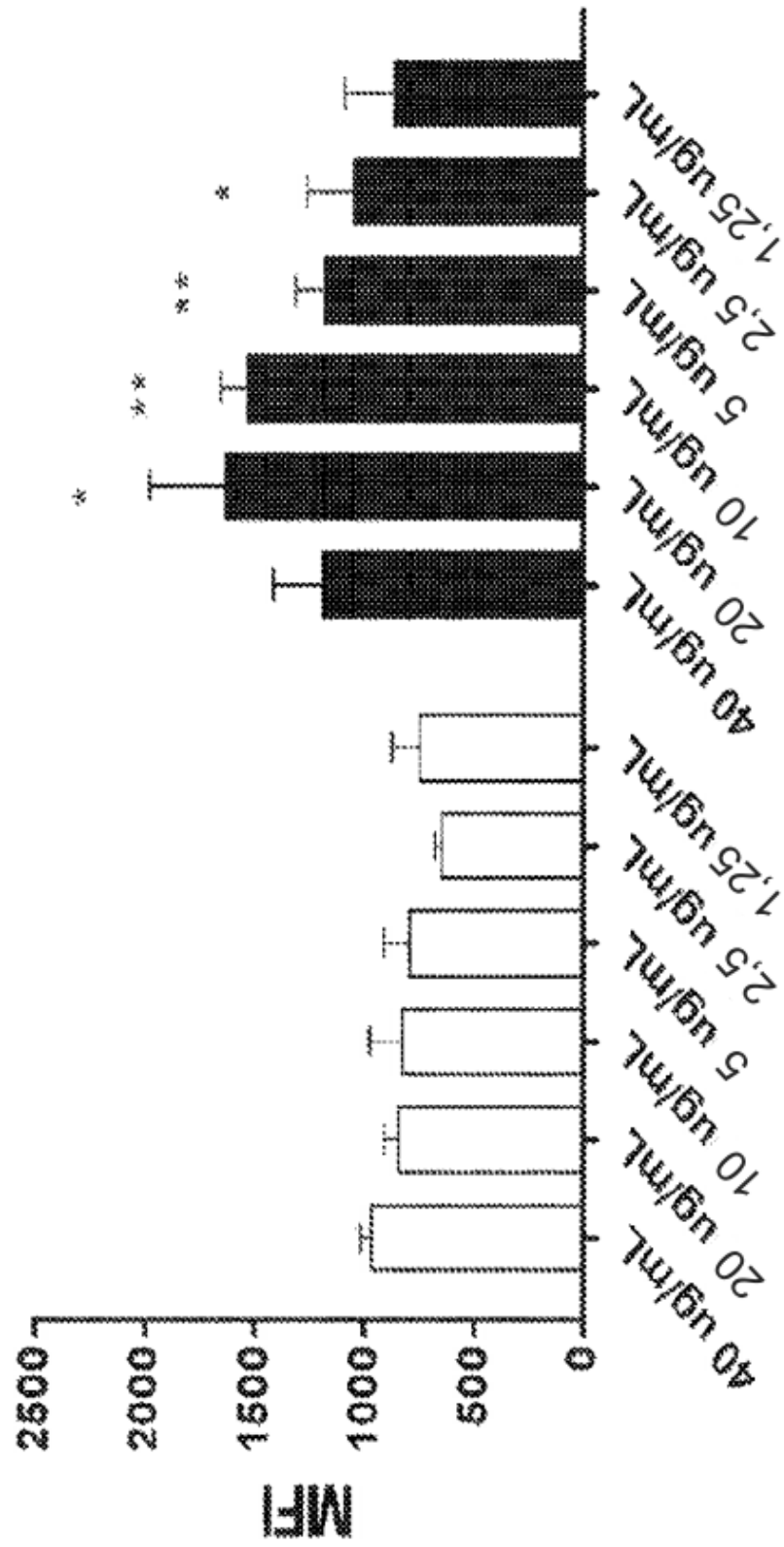


Figura 11C

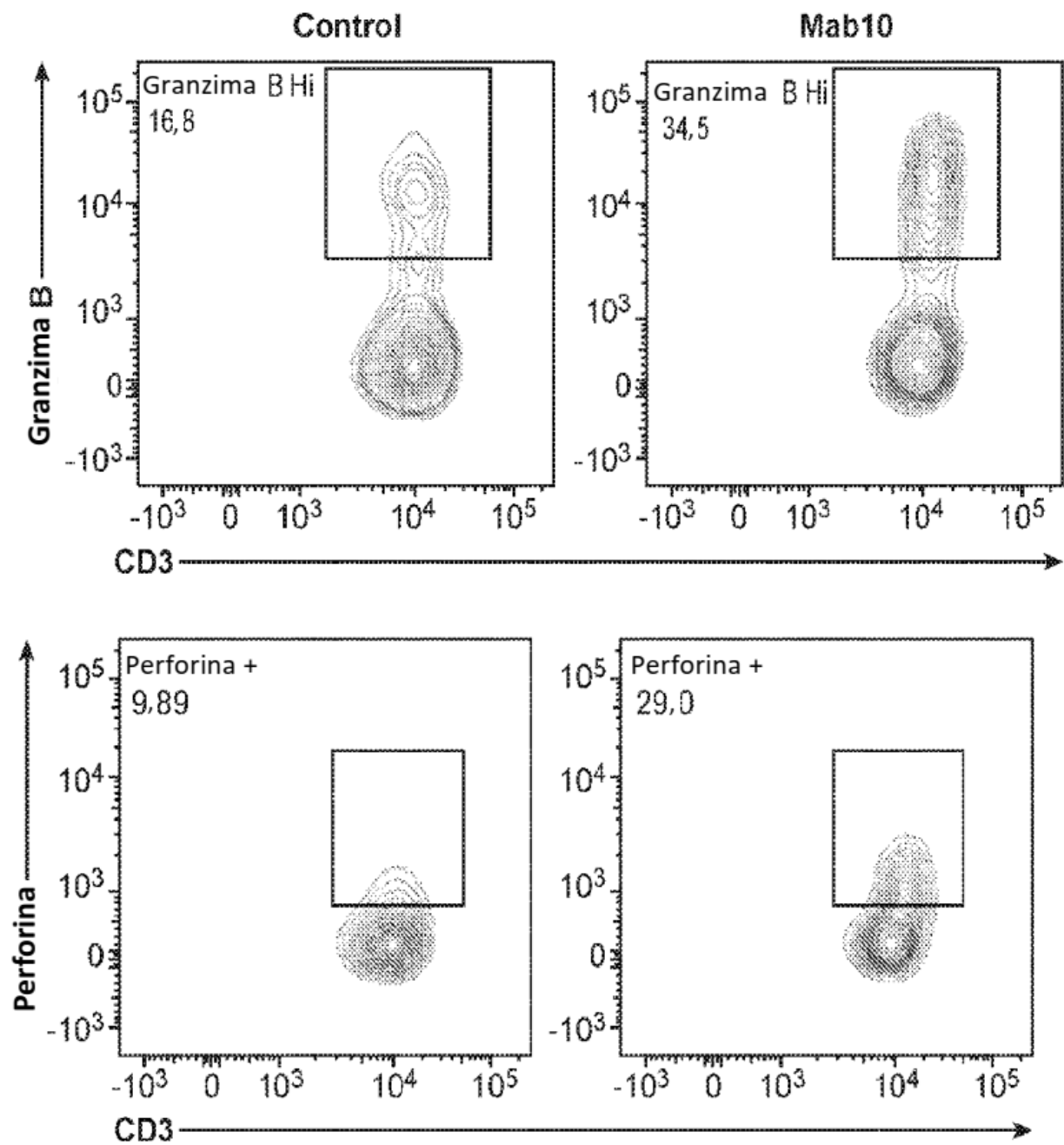


Figura 11D

CD8: Perforina + Granzima B +

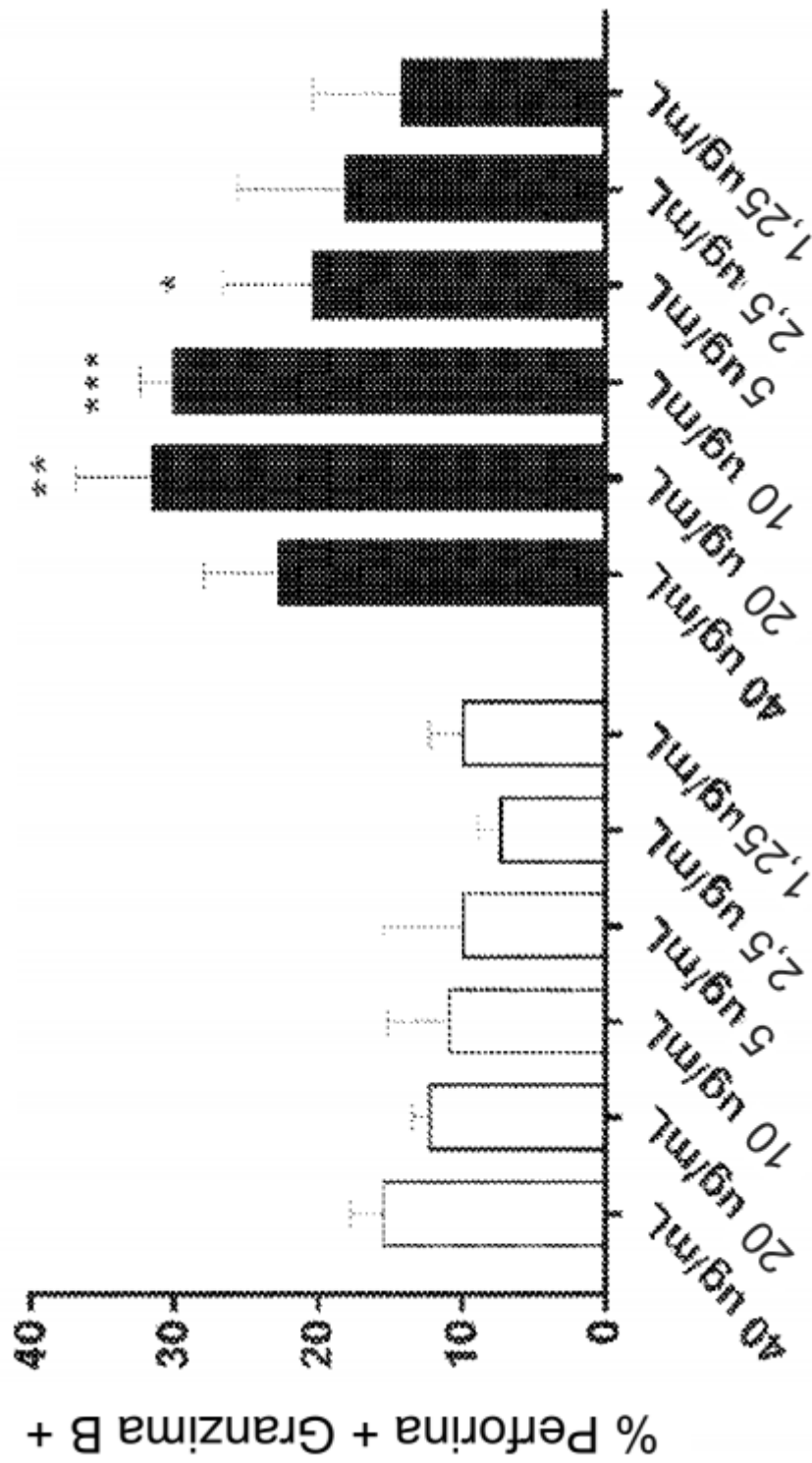


Figura 12A

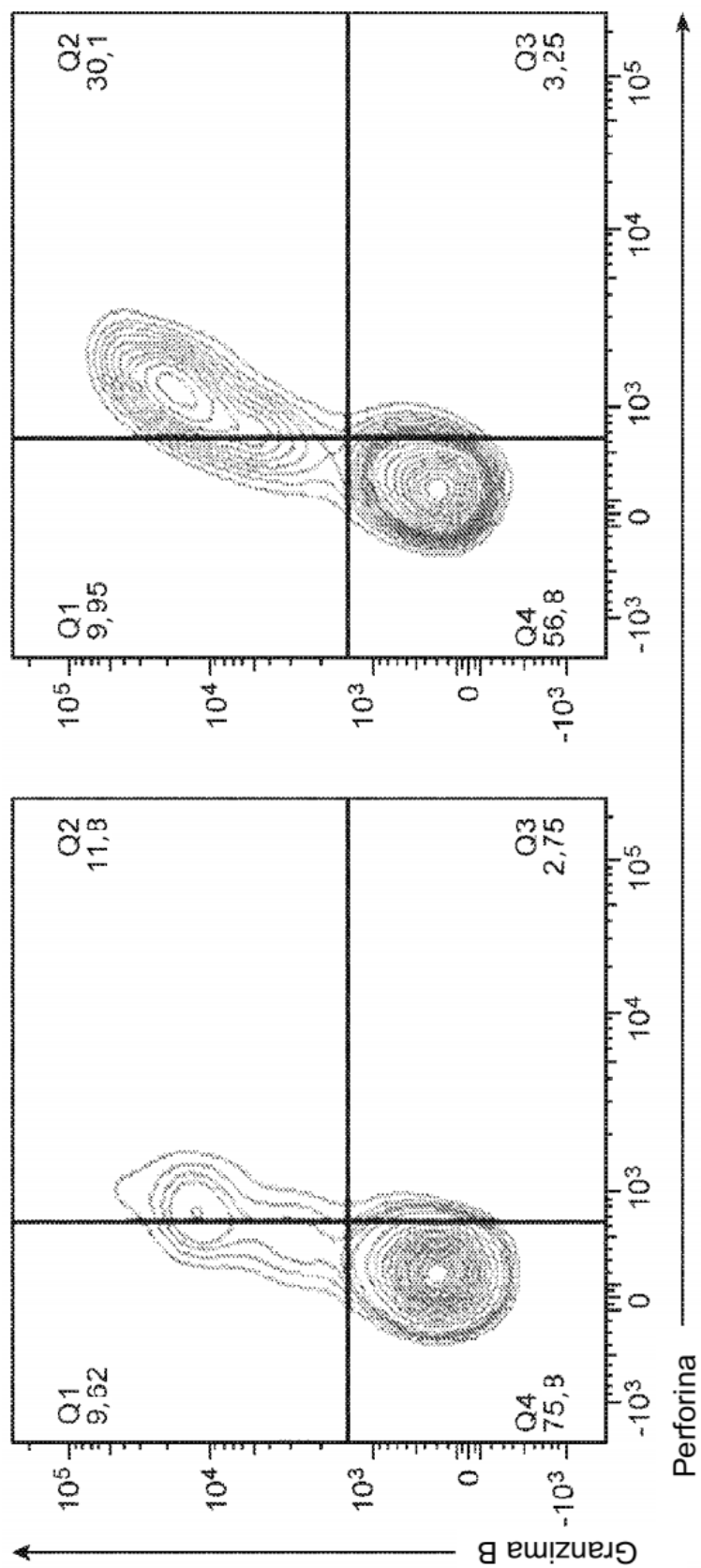


Figura 12B

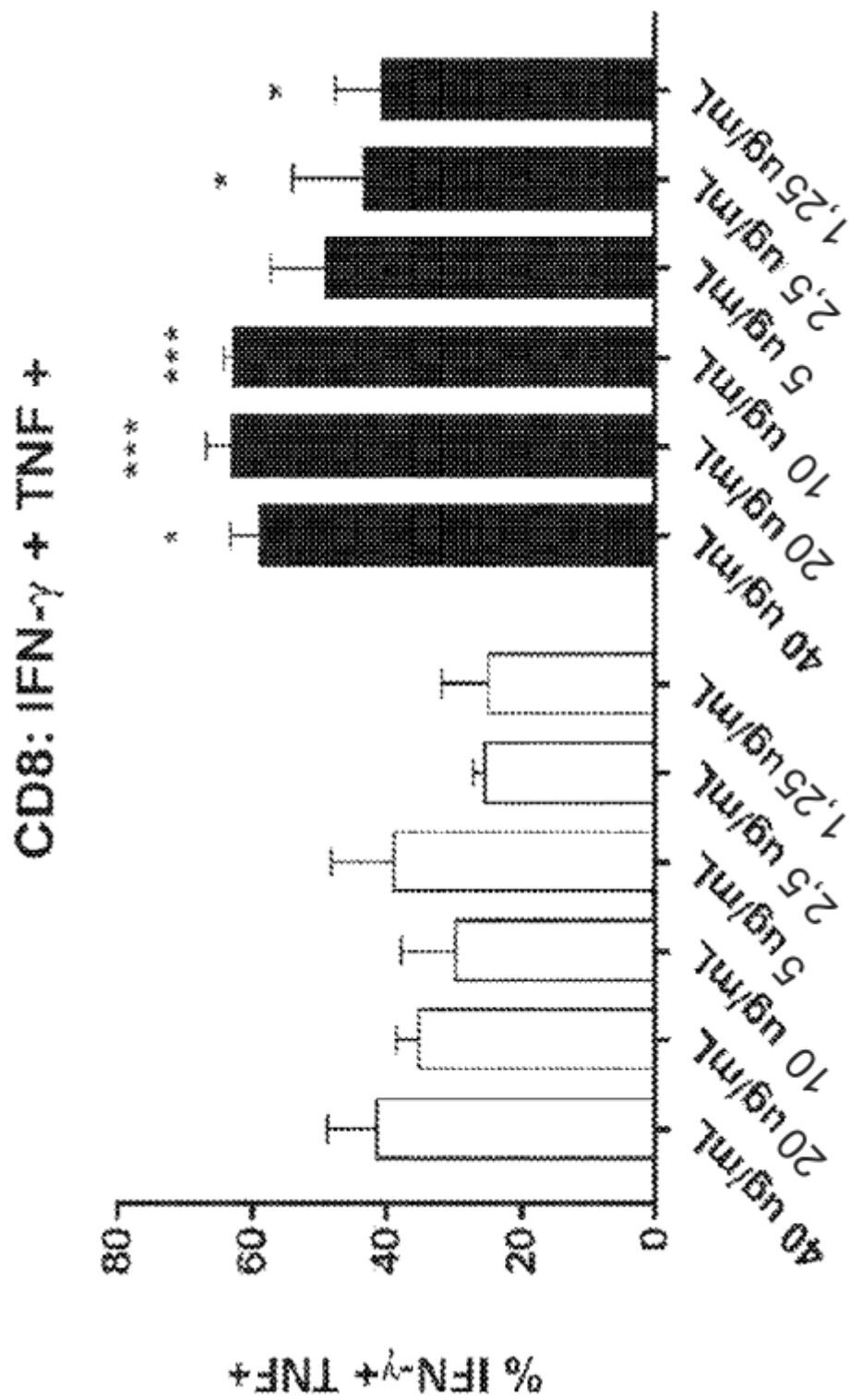


Figura 12C

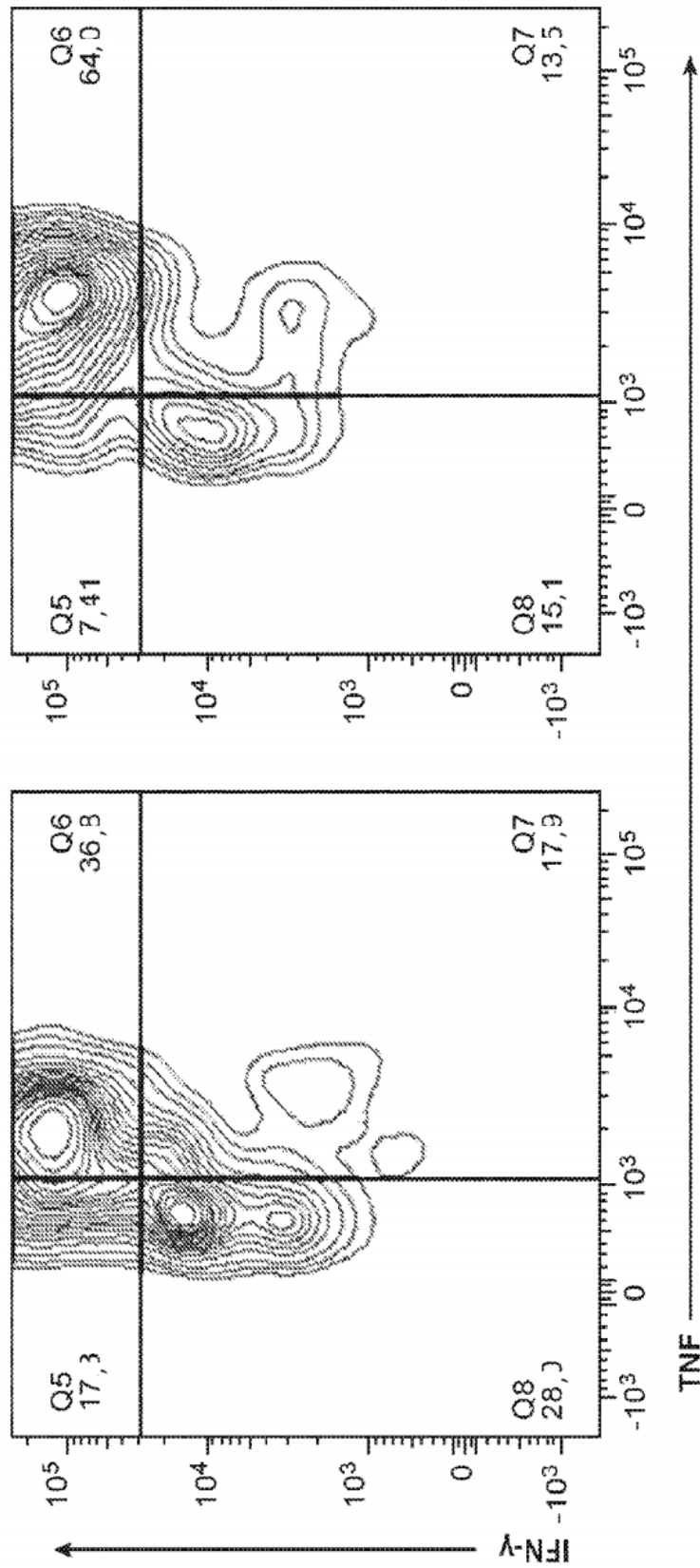


Figura 12D

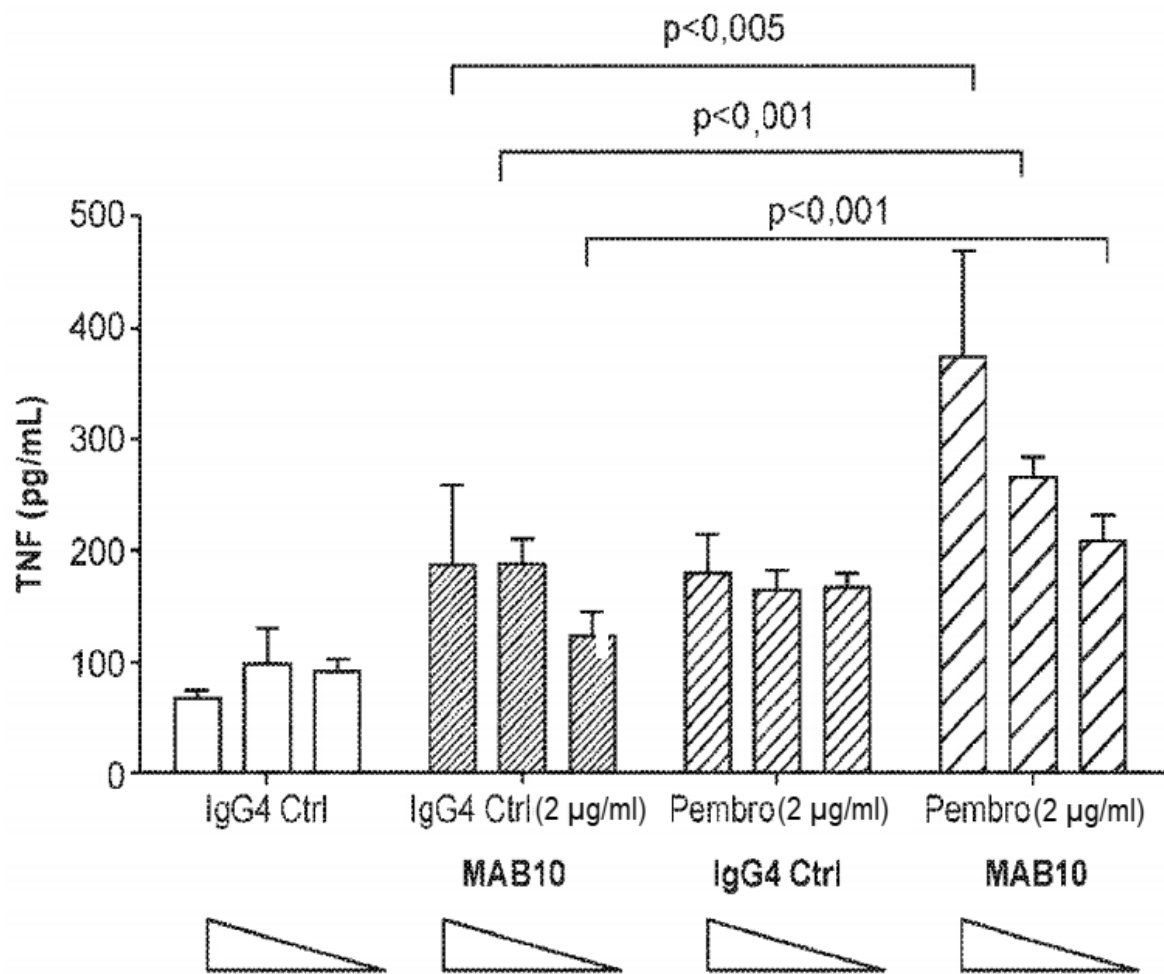


Figura 13

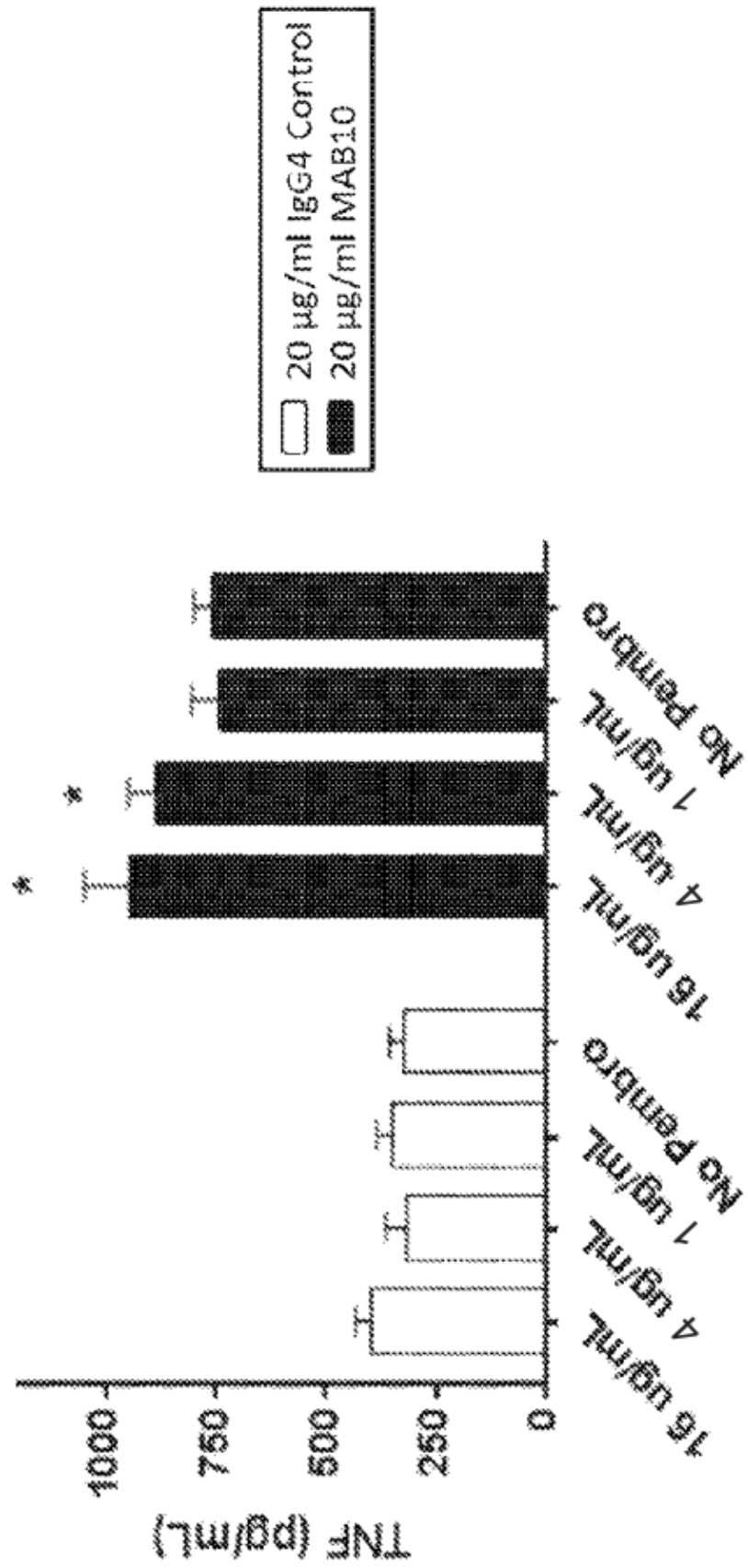


Figura 14A

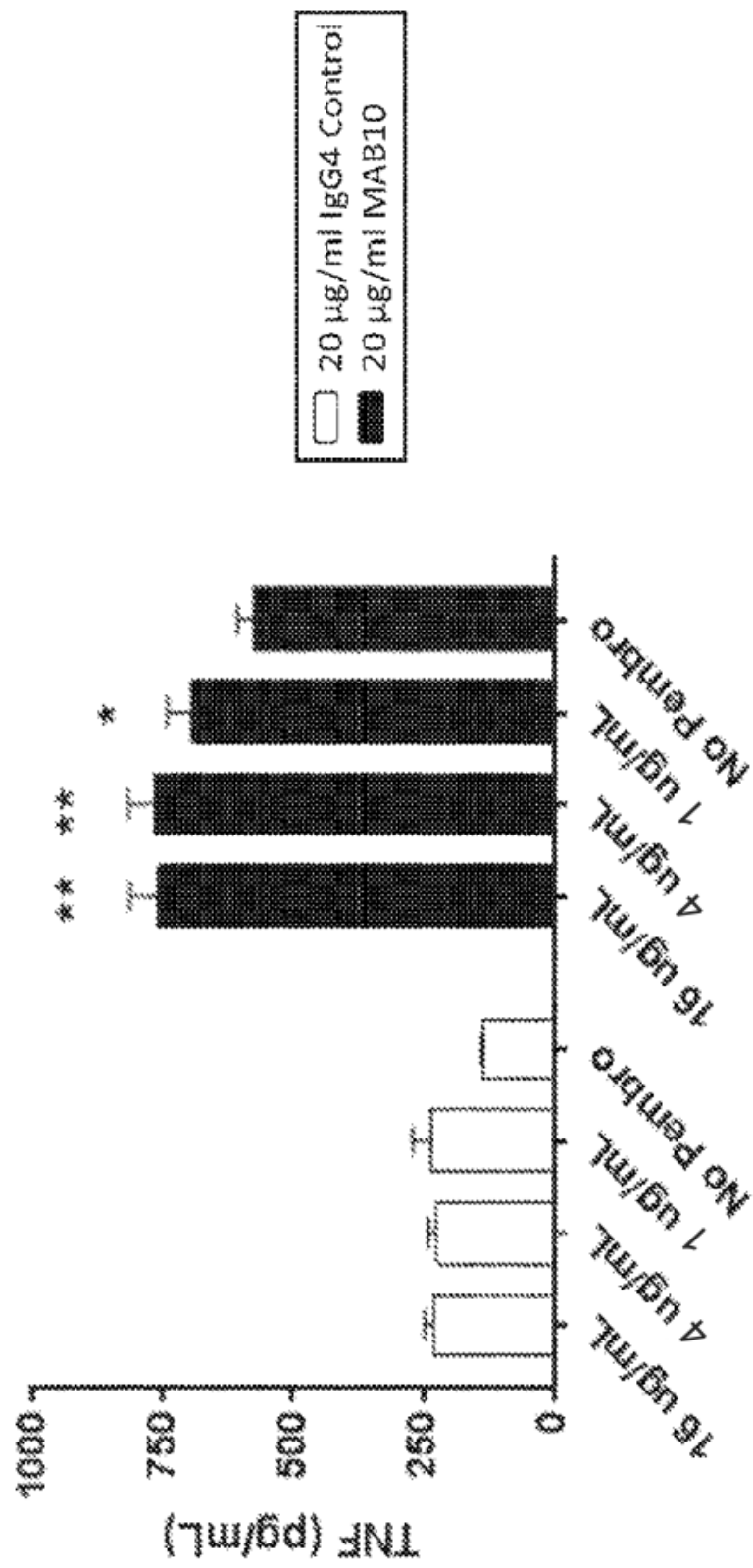


Figura 14B

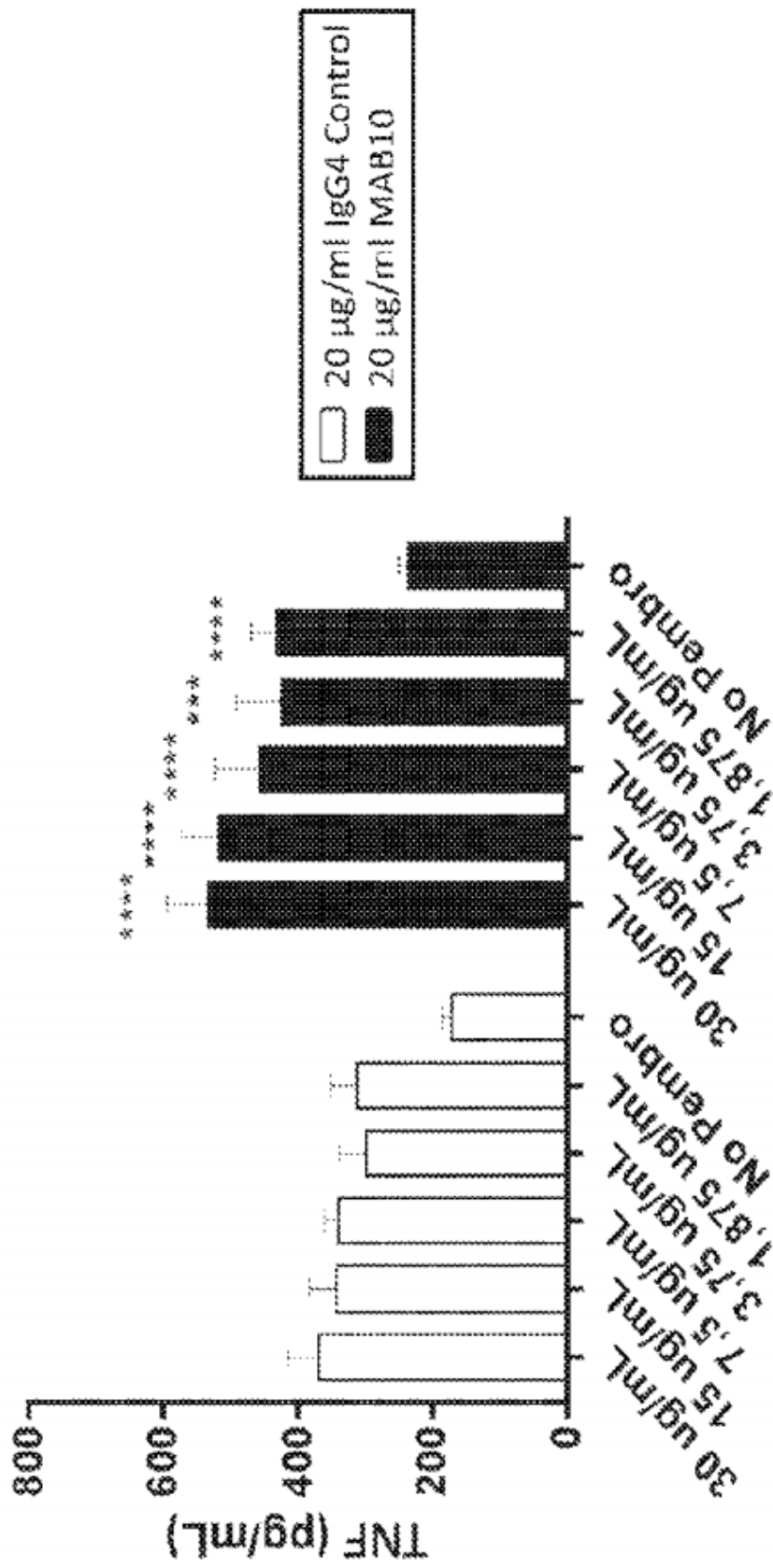


Figura 14C