

(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 coinhididor 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;

(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

40 (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.

50 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.

55 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.

60 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.

65 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.
- 5 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.
- 10 En la presente descripción se proporcionan ABP que se unen específicamente a TIGIT y métodos para usar tales ABP.
- 15 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).
- 20 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 químico. 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 También se proporcionan polinucleótidos aislados que codifican las ABP proporcionadas en la presente descripción y porciones de los mismos.
- 50 También se proporcionan vectores que comprenden tales polinucleótidos.
- 55 También se proporcionan células huésped recombinantes que comprenden tales polinucleótidos y células huésped recombinantes que comprenden tales vectores.
- 60 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.
- 65 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) compite 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 compite 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 químico.
- 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 epítopo 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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 expresa.
- 35 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.
- 40 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.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

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 químérico; (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, neurtina, 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 químérico; (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, neurtina, 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), linfoxicina 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 proporcionan 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 µg/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 µg/ml.
- 50 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 µg/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 µg/ml). En las Figuras 9A y 9B, ni el control IgG4 solo ni la combinación de IgG4 + MAB10 indujeron la actividad luciférica.
- 55 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

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

45 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 Press, Cold Spring Harbor, NY. Según corresponda, los procedimientos que involucran 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(s) 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), 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.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- 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.
- 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 epítopo. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno se une al antígeno o epítopo 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 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 epítopo de TIGIT que se conserva entre proteínas TIGIT de diferentes especies.
- 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 epitopo. Un anticuerpo incluye específicamente anticuerpos intactos (por ejemplo, inmunoglobulinas intactas), fragmentos de anticuerpos y anticuerpos multiespecíficos. Un anticuerpo es un tipo de ABP.
- 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 epítopo. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno se une al antígeno o epítopo 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,

Affilins), CTL3D (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.

5 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.

10 15 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.

20 25 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.

30 35 40 45 50 55 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.

35 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.

40 45 50 55 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-mercaptopetanol.

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 enlanzan 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 triespecífica"). 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 monoestespecífica" es una ABP que comprende uno o más sitios de unión que se unen específicamente a un solo epítopo. Un ejemplo de una ABP monoestespecífica 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 epítopo en cada uno de los dos dominios de unión a antígeno. La especificidad de unión puede estar presente en cualquier valencia adecuada.

- 5 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) epítopo(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.
- 10 15 El término "anticuerpo químico" 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.
- 20 25 Las formas "humanizadas" de anticuerpos no humanos son anticuerpos químicos 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.
- 30 35 40 45 50 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.
- 40 45 50 55 60 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.
- 55 60 "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 epítopo). 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 epítopo). 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®).
- 65 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 epítopo 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 epitopo 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

- 5 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.
- 10

- 15 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.

- 20 25 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.

- 30 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 maduradas 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.

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

- 45 "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).

- 50 Cuando se usa en la presente descripción el contexto de dos o más ABP, el término "compite 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 "compite 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 "epítopo" significa una porción de un antígeno que se une específicamente a una ABP. Los epítulos 5 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 epítulos conformacionales y no conformacionales se distinguen en que la unión al primero pero no al último puede perderse en presencia de solventes desnaturalizantes. Un epítopo puede comprender residuos de aminoácidos que están directamente implicados en la unión y otros residuos de aminoácidos que no están 10 directamente implicados en la unión. El epítopo al que se une una ABP puede determinarse mediante el uso de técnicas conocidas para la determinación de epítulos tales como, por ejemplo, la prueba de la unión de ABP a variantes de TIGIT con diferentes mutaciones puntuales, o a variantes de TIGIT químéricas.

Por ciento de "identidad" entre una secuencia polipeptídica y una secuencia de referencia se define como el 15 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 20 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 25 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.

30 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

45 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

55 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)

<i>5</i>	<i>Grupo E</i>	K, L, M, V
	<i>Grupo F</i>	F, Y y W
	<i>Grupo G</i>	S y T
	<i>Grupo H</i>	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 *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 *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"),
- 30 *30* 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.
- 35 *35* 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.
- 40 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.
- 45 *45* 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.
- 50 *50* 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.
- 55 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.
- 60 *60* 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.
- 65 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 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.

- 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 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 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 epítopo 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.

- 5 En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción comprenden un anticuerpo quimérico.
- 10 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.
- 15 En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción están maduradas por afinidad. En algunos aspectos, las ABP maduradas por afinidad son ABP maduradas por afinidad derivadas de una ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción.
- 20 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.
- 25 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 %.
- 30 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 epítopo que una ABP ilustrativa proporcionada en la presente descripción.

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

- 40 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

- 55 2.2.1. Dominios VH
- 60 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.

30 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.

40 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.

55 2.2.3. Combinaciones VH-VL

55 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

- 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.
- 35 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, 4 o 5 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

5 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.

10 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,

15 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

20 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.

25 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

30 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

35 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 X1 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.

45 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-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.

55 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 QQYVWWPPLT (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.

60 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 ARLHVSGSYYPAYLDY (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.

10 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.

15 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, 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, 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, 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, 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 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.

20 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.

25 En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción compite 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en la presente descripción se une al mismo epítopo de TIGIT que tal ABP.
- 25 2.2.8. Otras propiedades funcionales de las ABP
- 30 En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una o más de las características enumeradas en los siguientes (a)-(j): (a) compite 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).
- 40 En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción exhibe una combinación de las características enumeradas en los siguientes (a)-(j): (a) compite 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), (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
- 55
- 60
- 65

2.3. Líneas germinales

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

- 5 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.
- 10 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.
- 15 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 monoespecíficas y multiespecíficas

- 25 En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción son ABP monoespecíficas.
- En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente descripción son ABP multiespecíficas.
- 30 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.
- 35 En algunas modalidades, un anticuerpo multiespecífico proporcionado en la presente descripción se une a más de un epítopo 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.

- 40 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.
- 45 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.
- 50 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.

- 55 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.
- 60 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.

- 5 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.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 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 triespecífico. 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 triespecíficas, ABP tetraespecíficas, ABP quintespecíficas 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 Carlring 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 tandem. Los Fab en tandem se describen en el documento WO 2015/103072.

En algunas modalidades, la ABP multiespecífica comprende un Zybody™. Los Zy bodies™ 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,

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.

- 5 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.
- 10

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

- 15 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.
- 20
- 25

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.

- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 70
- 75
- 80
- 85
- 90
- 95
- 100
- 105
- 110
- 115
- 120
- 125
- 130
- 135
- 140
- 145
- 150
- 155
- 160
- 165
- 170
- 175
- 180
- 185
- 190
- 195
- 200
- 205
- 210
- 215
- 220
- 225
- 230
- 235
- 240
- 245
- 250
- 255
- 260
- 265
- 270
- 275
- 280
- 285
- 290
- 295
- 300
- 305
- 310
- 315
- 320
- 325
- 330
- 335
- 340
- 345
- 350
- 355
- 360
- 365
- 370
- 375
- 380
- 385
- 390
- 395
- 400
- 405
- 410
- 415
- 420
- 425
- 430
- 435
- 440
- 445
- 450
- 455
- 460
- 465
- 470
- 475
- 480
- 485
- 490
- 495
- 500
- 505
- 510
- 515
- 520
- 525
- 530
- 535
- 540
- 545
- 550
- 555
- 560
- 565
- 570
- 575
- 580
- 585
- 590
- 595
- 600
- 605
- 610
- 615
- 620
- 625
- 630
- 635
- 640
- 645
- 650
- 655
- 660
- 665
- 670
- 675
- 680
- 685
- 690
- 695
- 700
- 705
- 710
- 715
- 720
- 725
- 730
- 735
- 740
- 745
- 750
- 755
- 760
- 765
- 770
- 775
- 780
- 785
- 790
- 795
- 800
- 805
- 810
- 815
- 820
- 825
- 830
- 835
- 840
- 845
- 850
- 855
- 860
- 865
- 870
- 875
- 880
- 885
- 890
- 895
- 900
- 905
- 910
- 915
- 920
- 925
- 930
- 935
- 940
- 945
- 950
- 955
- 960
- 965
- 970
- 975
- 980
- 985
- 990
- 995
- 1000
- 1005
- 1010
- 1015
- 1020
- 1025
- 1030
- 1035
- 1040
- 1045
- 1050
- 1055
- 1060
- 1065
- 1070
- 1075
- 1080
- 1085
- 1090
- 1095
- 1100
- 1105
- 1110
- 1115
- 1120
- 1125
- 1130
- 1135
- 1140
- 1145
- 1150
- 1155
- 1160
- 1165
- 1170
- 1175
- 1180
- 1185
- 1190
- 1195
- 1200
- 1205
- 1210
- 1215
- 1220
- 1225
- 1230
- 1235
- 1240
- 1245
- 1250
- 1255
- 1260
- 1265
- 1270
- 1275
- 1280
- 1285
- 1290
- 1295
- 1300
- 1305
- 1310
- 1315
- 1320
- 1325
- 1330
- 1335
- 1340
- 1345
- 1350
- 1355
- 1360
- 1365
- 1370
- 1375
- 1380
- 1385
- 1390
- 1395
- 1400
- 1405
- 1410
- 1415
- 1420
- 1425
- 1430
- 1435
- 1440
- 1445
- 1450
- 1455
- 1460
- 1465
- 1470
- 1475
- 1480
- 1485
- 1490
- 1495
- 1500
- 1505
- 1510
- 1515
- 1520
- 1525
- 1530
- 1535
- 1540
- 1545
- 1550
- 1555
- 1560
- 1565
- 1570
- 1575
- 1580
- 1585
- 1590
- 1595
- 1600
- 1605
- 1610
- 1615
- 1620
- 1625
- 1630
- 1635
- 1640
- 1645
- 1650
- 1655
- 1660
- 1665
- 1670
- 1675
- 1680
- 1685
- 1690
- 1695
- 1700
- 1705
- 1710
- 1715
- 1720
- 1725
- 1730
- 1735
- 1740
- 1745
- 1750
- 1755
- 1760
- 1765
- 1770
- 1775
- 1780
- 1785
- 1790
- 1795
- 1800
- 1805
- 1810
- 1815
- 1820
- 1825
- 1830
- 1835
- 1840
- 1845
- 1850
- 1855
- 1860
- 1865
- 1870
- 1875
- 1880
- 1885
- 1890
- 1895
- 1900
- 1905
- 1910
- 1915
- 1920
- 1925
- 1930
- 1935
- 1940
- 1945
- 1950
- 1955
- 1960
- 1965
- 1970
- 1975
- 1980
- 1985
- 1990
- 1995
- 2000
- 2005
- 2010
- 2015
- 2020
- 2025
- 2030
- 2035
- 2040
- 2045
- 2050
- 2055
- 2060
- 2065
- 2070
- 2075
- 2080
- 2085
- 2090
- 2095
- 2100
- 2105
- 2110
- 2115
- 2120
- 2125
- 2130
- 2135
- 2140
- 2145
- 2150
- 2155
- 2160
- 2165
- 2170
- 2175
- 2180
- 2185
- 2190
- 2195
- 2200
- 2205
- 2210
- 2215
- 2220
- 2225
- 2230
- 2235
- 2240
- 2245
- 2250
- 2255
- 2260
- 2265
- 2270
- 2275
- 2280
- 2285
- 2290
- 2295
- 2300
- 2305
- 2310
- 2315
- 2320
- 2325
- 2330
- 2335
- 2340
- 2345
- 2350
- 2355
- 2360
- 2365
- 2370
- 2375
- 2380
- 2385
- 2390
- 2395
- 2400
- 2405
- 2410
- 2415
- 2420
- 2425
- 2430
- 2435
- 2440
- 2445
- 2450
- 2455
- 2460
- 2465
- 2470
- 2475
- 2480
- 2485
- 2490
- 2495
- 2500
- 2505
- 2510
- 2515
- 2520
- 2525
- 2530
- 2535
- 2540
- 2545
- 2550
- 2555
- 2560
- 2565
- 2570
- 2575
- 2580
- 2585
- 2590
- 2595
- 2600
- 2605
- 2610
- 2615
- 2620
- 2625
- 2630
- 2635
- 2640
- 2645
- 2650
- 2655
- 2660
- 2665
- 2670
- 2675
- 2680
- 2685
- 2690
- 2695
- 2700
- 2705
- 2710
- 2715
- 2720
- 2725
- 2730
- 2735
- 2740
- 2745
- 2750
- 2755
- 2760
- 2765
- 2770
- 2775
- 2780
- 2785
- 2790
- 2795
- 2800
- 2805
- 2810
- 2815
- 2820
- 2825
- 2830
- 2835
- 2840
- 2845
- 2850
- 2855
- 2860
- 2865
- 2870
- 2875
- 2880
- 2885
- 2890
- 2895
- 2900
- 2905
- 2910
- 2915
- 2920
- 2925
- 2930
- 2935
- 2940
- 2945
- 2950
- 2955
- 2960
- 2965
- 2970
- 2975
- 2980
- 2985
- 2990
- 2995
- 3000
- 3005
- 3010
- 3015
- 3020
- 3025
- 3030
- 3035
- 3040
- 3045
- 3050
- 3055
- 3060
- 3065
- 3070
- 3075
- 3080
- 3085
- 3090
- 3095
- 3100
- 3105
- 3110
- 3115
- 3120
- 3125
- 3130
- 3135
- 3140
- 3145
- 3150
- 3155
- 3160
- 3165
- 3170
- 3175
- 3180
- 3185
- 3190
- 3195
- 3200
- 3205
- 3210
- 3215
- 3220
- 3225
- 3230
- 3235
- 3240
- 3245
- 3250
- 3255
- 3260
- 3265
- 3270
- 3275
- 3280
- 3285
- 3290
- 3295
- 3300
- 3305
- 3310
- 3315
- 3320
- 3325
- 3330
- 3335
- 3340
- 3345
- 3350
- 3355
- 3360
- 3365
- 3370
- 3375
- 3380
- 3385
- 3390
- 3395
- 3400
- 3405
- 3410
- 3415
- 3420
- 3425
- 3430
- 3435
- 3440
- 3445
- 3450
- 3455
- 3460
- 3465
- 3470
- 3475
- 3480
- 3485
- 3490
- 3495
- 3500
- 3505
- 3510
- 3515
- 3520
- 3525
- 3530
- 3535
- 3540
- 3545
- 3550
- 3555
- 3560
- 3565
- 3570
- 3575
- 3580
- 3585
- 3590
- 3595
- 3600
- 3605
- 3610
- 3615
- 3620
- 3625
- 3630
- 3635
- 3640
- 3645
- 3650
- 3655
- 3660
- 3665
- 3670
- 3675
- 3680
- 3685
- 3690
- 3695
- 3700
- 3705
- 3710
- 3715
- 3720
- 3725
- 3730
- 3735
- 3740
- 3745
- 3750
- 3755
- 3760
- 3765
- 3770
- 3775
- 3780
- 3785
- 3790
- 3795
- 3800
- 3805
- 3810
- 3815
- 3820
- 3825
- 3830
- 3835
- 3840
- 3845
- 3850
- 3855
- 3860
- 3865
- 3870
- 3875
- 3880
- 3885
- 3890
- 3895
- 3900
- 3905
- 3910
- 3915
- 3920
- 3925
- 3930
- 3935
- 3940
- 3945
- 3950
- 3955
- 3960
- 3965
- 3970
- 3975
- 3980
- 3985
- 3990
- 3995
- 4000
- 4005
- 4010
- 4015
- 4020
- 4025
- 4030
- 4035
- 4040
- 4045
- 4050
- 4055
- 4060
- 4065
- 4070
- 4075
- 4080
- 4085
- 4090
- 4095
- 4100
- 4105
- 4110
- 4115
- 4120
- 4125
- 4130
- 4135
- 4140
- 4145
- 4150
- 4155
- 4160
- 4165
- 4170
- 4175
- 4180
- 4185
- 4190
- 4195
- 4200
- 4205
- 4210
- 4215
- 4220
- 4225
- 4230
- 4235
- 4240
- 4245
- 4250
- 4255
- 4260
- 4265
- 4270
- 4275
- 4280
- 4285
- 4290
- 4295
- 4300
- 4305
- 4310
- 4315
- 4320
- 4325
- 4330
- 4335
- 4340
- 4345
- 4350
- 4355
- 4360
- 4365
- 4370
- 4375
- 4380
- 4385
- 4390
- 4395
- 4400
- 4405
- 4410
- 4415
- 4420
- 4425
- 4430
- 4435
- 4440
- 4445
- 4450
- 4455
- 4460
- 4465
- 4470
- 4475
- 4480
- 4485
- 4490
- 4495
- 4500
- 4505
- 4510
- 4515
- 4520
- 4525
- 4530
- 4535
- 4540
- 4545
- 4550
- 4555
- 4560
- 4565
- 4570
- 4575
- 4580
- 4585
- 4590
- 4595
- 4600
- 4605
- 4610
- 4615
- 4620
- 4625
- 4630
- 4635
- 4640
- 4645
- 4650
- 4655
- 4660
- 4665
- 4670
- 4675
- 4680
- 4685
- 4690
- 4695
- 4700
- 4705
- 4710
- 4715
- 4720
- 4725
- 4730
- 4735
- 4740
- 4745
- 4750
- 4755
- 4760
- 4765
- 4770
- 4775
- 4780
- 4785
- 4790
- 4795
- 4800
- 4805
- 4810
- 4815
- 4820
- 4825
- 4830
- 4835
- 4840
- 4845
- 4850
- 4855
- 4860
- 4865
- 4870
- 4875
- 4880
- 4885
- 4890
- 4895
- 4900
- 4905
- 4910
- 4915
- 4920
- 4925
- 4930
- 4935
- 4940
- 4945
- 4950
- 4955
- 4960
- 4965
- 4970
- 4975
- 4980
- 4985
- 4990
- 4995
- 5000
- 5005
- 5010
- 5015
- 5020
- 5025
- 5030
- 5035
- 5040
- 5045
- 5050
- 5055
- 5060
- 5065
- 5070
- 5075
- 5080
- 5085
- 5090
- 5095
- 5100
- 5105
- 5110
- 5115
- 5120
- 5125
- 5130
- 5135
- 5140
- 5145
- 5150
- 5155
- 5160
- 5165
- 5170
- 5175
- 5180
- 5185
- 5190
- 5195
- 5200
- 5205
- 5210
- 5215
- 5220
- 5225
- 5230
- 5235
- 5240
- 5245
- 5250
- 5255
- 5260
- 5265
- 5270
- 5275
- 5280
- 5285
- 5290
- 5295
- 5300
- 5305
- 5310
- 5315
- 5320
- 5325
- 5330
- 5335
- 5340
- 5345
- 5350
- 5355
- 5360
- 5365
- 5370
- 5375
- 5380
- 5385
- 5390
- 5395
- 5400
- 5405
- 5410
- 5415
- 5420
- 5425
- 5430
- 5435
- 5440
- 5445
- 5450
- 5455
- 5460
- 5465
- 547

- 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.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka de al menos unos 104 M-1×seg-1. En algunas modalidades, la ABP tiene una ka de al menos unos 105 M-1×seg-1. En algunas modalidades, la ABP tiene una ka de al menos unos 106 M-1×seg-1. En algunas modalidades, la ABP tiene una ka de entre unos

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.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka para hTIGIT, medido por ForteBio como se establece en el Ejemplo 6, seleccionado de aproximadamente $3,2 \times 105$ M-1×seg-1, 10 aproximadamente $7,0 \times 105$ M-1×seg-1, aproximadamente $7,7 \times 105$ M-1×seg-1, aproximadamente $1,6 \times 106$ M-1×seg-1, aproximadamente $2,0 \times 106$ M-1×seg-1, aproximadamente $1,3 \times 106$ M-1×seg-1, aproximadamente $1,5 \times 106$ M-1×seg-1, aproximadamente $1,1 \times 106$ M-1×seg-1, aproximadamente $4,5 \times 105$ M-1×seg-1, aproximadamente $7,5 \times 105$ M-1×seg-1, aproximadamente $8,9 \times 105$ M-1×seg-1, o aproximadamente $1,4 \times 106$ M-1×seg-1. En algunas 15 modalidades, tal ka oscila de aproximadamente $3,2 \times 105$ M-1×seg-1 a aproximadamente $2,0 \times 106$ M-1×seg-1. En algunas modalidades, tal kd es aproximadamente $2,0 \times 106$ M o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka para hTIGIT, medido por ForteBio como se establece en el Ejemplo 6, de aproximadamente $2,0 \times 106$ M-1×seg-1. En algunas modalidades, tal ka es al menos aproximadamente $2,0 \times 106$ M-1×seg-1.

20 25 En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka para cTIGIT, medido por ForteBio como se establece en el Ejemplo 6, de aproximadamente $7,9 \times 105$ M-1×seg-1. En algunas modalidades, tal ka es al menos aproximadamente $7,9 \times 105$ M-1×seg-1.

30 35 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 de aproximadamente 10-3 seg-1 y aproximadamente 10-5 seg-1.

40 45 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, seleccionado de aproximadamente $2,3 \times 10-4$ seg-1, aproximadamente $6,3 \times 10-5$ seg-1, aproximadamente $1,4 \times 10-4$ seg-1, aproximadamente $8,5 \times 10-4$ seg-1, aproximadamente $3,8 \times 10-4$ 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.

50 55 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.

60 65 En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una kd para cTIGIT, medido por 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.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka para hTIGIT de 70 75 aproximadamente $3,2 \times 105$ M-1×seg-1, un kd para hTIGIT de aproximadamente $2,3 \times 10-4$ seg-1, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $7,1 \times 10-10$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka para hTIGIT de aproximadamente $7,0 \times 105$ M-1×seg-1, un kd para hTIGIT de aproximadamente $6,3 \times 105$ seg-1, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $8,1 \times 10-11$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka para hTIGIT de aproximadamente $7,7 \times 105$ M-1×seg-1, un kd para hTIGIT de aproximadamente $1,4 \times 10-4$ seg-1, y una KD para hTIGIT de 80 85 aproximadamente $1,9 \times 10-10$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka para hTIGIT de aproximadamente $1,6 \times 106$ M-1×seg-1, un kd para hTIGIT de aproximadamente $8,5 \times 10-4$ seg-1, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $5,6 \times 10-10$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka para hTIGIT de aproximadamente $2,0 \times 106$ M-1×seg-1, un kd para hTIGIT de 90 95 aproximadamente $3,8 \times 10-4$ seg-1, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $2,4 \times 10-10$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka para hTIGIT de aproximadamente $1,3 \times 106$ M-1×seg-1, un kd para hTIGIT de aproximadamente $3,5 \times 10-4$ seg-1, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $2,8 \times 10-10$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka para hTIGIT de aproximadamente $1,5 \times 106$ M-1×seg-1, un kd para hTIGIT de aproximadamente $2,4 \times 10-4$ seg-1, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $1,6 \times 10-10$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka para hTIGIT de aproximadamente $1,1 \times 106$ M-1×seg-1, un kd para hTIGIT de 100 105 aproximadamente $6,6 \times 10-4$ seg-1, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $5,8 \times 10-10$ M. En algunas

modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka para hTIGIT de aproximadamente $4,5 \times 105$ M-1×seg-1, un kd para hTIGIT de aproximadamente $3,5 \times 10^{-4}$ seg-1, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $1,1 \times 10^{-9}$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una ka para hTIGIT de aproximadamente $7,5 \times 105$ M-1×seg-1, un kd para hTIGIT de aproximadamente $5,9 \times 10^{-4}$ seg-1, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $8,1 \times 10^{-10}$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene un ka para hTIGIT de aproximadamente $8,9 \times 105$ M-1×seg-1, un kd para hTIGIT de aproximadamente $3,8 \times 10^{-4}$ seg-1, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $4,6 \times 10^{-10}$ M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente descripción tiene una ka para hTIGIT de aproximadamente $1,4 \times 106$ M-1×seg-1, un kd para hTIGIT de aproximadamente $5,0 \times 10^{-4}$ seg-1, y una KD para hTIGIT de aproximadamente $3,6 \times 10^{-10}$ M. En algunas modalidades, tales ka, kd 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 ka para hTIGIT de aproximadamente $2,0 \times 106$ M-1×seg-1, una kd para hTIGIT de aproximadamente $3,8 \times 10^{-4}$ seg-1, una KD para hTIGIT de aproximadamente $2,4 \times 10^{-10}$ Ma para cTIGIT de aproximadamente $7,9 \times 105$ M-1×seg-1, una kd para cTIGIT de aproximadamente $4,6 \times 10^{-3}$ seg-1, una KD para cTIGIT de aproximadamente $6,2 \times 10^{-9}$ M y una KD para mTIGIT (SEQ ID NO:3) de más de aproximadamente $7,0 \times 10^{-7}$ M. En algunas modalidades, tales ka, KD y KD se determinan de acuerdo con los métodos proporcionados en el Ejemplo 6.

En algunas modalidades, KD, ka, y kd 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, ka, y kd 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 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.
- 50 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.
- 55 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.
- 60 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.
- 65 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.

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 htTIGIT 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, 40 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 45 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 50 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 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 55 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 60 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.

65 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, biantenario 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 biantenario.

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 biantenario 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.

- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 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.
- 50 55 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.
- 60 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.
- 65

- 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 inmunoconjungado.
- 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. Inmunoconjungados
- 2.9.1.1. Conjungados 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 prolipropileno/óxido de etileno, polioles polioxetilados (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, quimiocinas 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 (HPRT o HGPRT), el medio de cultivo para los hibridomas típicamente incluirá hipoxantina, aminopterina, y timidina (medio HAT), cuyas sustancias evitan el crecimiento de células deficientes en HPRT.

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 presencias 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,

5 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 10 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 aislar y secuenciarse fácilmente mediante el uso de 15 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 transfieren en células huésped como bacterias (por ejemplo, *E. coli*), levadura (por ejemplo, *Saccharomyces* o 20 *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 químicos

Se describen métodos ilustrativos para producir anticuerpos químicos, por ejemplo, en la Patente de Estados 25 Unidos núm. 4,816,567; y Morrison y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1984, 81:6851-6855. En algunas modalidades, un anticuerpo químico 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.

30 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 35 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. Natl. 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.

40 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, 45 Jakobovits y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1993, 90:2551; Jakobovits y otros, Nature, 1993, 362:255-258; Brugermann 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 50 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).

55 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. 60 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.

- 5 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 tioredoxina 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 DARPins se proporcionan en Zahnd y otros, J. Mol. Biol., 2007, 369:1015-1028. Los métodos para preparar Afilins 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.
- 10 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

20 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 triespecíficos 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 Kostelný 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-Igs™ 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 tandem 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

60 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.

5 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.

10 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 reselección de bibliotecas secundarias se ha 15 descrito, por ejemplo, en Hoogenboom y otros, Methods in Molecular Biology, 2001, 178:1-37.

3.10. Vectores, células huésped y métodos recombinantes

20 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.

25 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.

30 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 35 patente de Estados Unidos núm. 5 534 615.

35 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.

40 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. marcescans), 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.

45 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. wickeramii, K. waltii, K. drosophilae, K. thermotolerans, y K. marxianus), Milenrama, Pichia pastoris, Candida (C. albicans), Trichoderma reesia, Neurospora crassa, Schwanniomyces (S. occidentalis), y hongos filamentosos como, por ejemplo Penicillium, Tolipocladio, y Aspergilo (A. nidulans y A. niger).

55 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.

60 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.

65 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.

10 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 fenilmetsulfonilo (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.

20 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.

25 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® Pellcon®. 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.

30 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 γ1, γ2 o γ4 humanas (Lindmark y otros, J. Immunol. Met., 1983, 62:1-13). La proteína G es útil para todos los isotipos de ratón y para γ3 humana (Guss y otros, EMBO J., 1986, 5:1567-1575).

40 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 régimenes 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.

45 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®, cromatoenfoque, SDS-PAGE y precipitación con sulfato de amonio también están disponibles y pueden aplicarse por un experto en la técnica.

50 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

55 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 epítopos

60 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.

- 5 Los ensayos para mapear los epítopos 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 epítopo se determina mediante la competencia peptídica. En algunos ejemplos, el epítopo se determina mediante espectrometría de masas. En algunos ejemplos, el epítopo se determina mediante cristalografía.

10 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, IFNy 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 , IFNy, IFN α 2, GRO, GM-CSF, G-CSF, fractalquina, Flt- 3 ligando, FGF-2, eotaxina, EGF y sus combinaciones.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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

50 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

60 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.

65 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un tensioactivo. Los ejemplos ilustrativos de tensioactivos incluyen d-alfa tocopherol, 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 polioxietilenalquillo, ácido graso de polioxetilensorbitán ésteres, estearatos de polioxetileno, polioxiglicéridos, laurilsulfato de sodio, ésteres de sorbitán, succinato de polietilen(glicol) de vitamina E y sus combinaciones.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 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.
- 50 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.
- 55 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.
- 60 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 miligramos 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, cáncer colorrectal, craneofaringioma, carcinoma ductal, tumor embrionario, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, 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, 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, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, ovario cáncer, cáncer de páncreas,

- 5 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.
- 10 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 murciélagos australiano, poliomavirus BK, virus Banna, virus del bosque Barmah, virus Bunyamwera, virus Bunyavirus La Crosse, liebre 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 murciélagos 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 linfo-trópico 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 murciélagos de Lagos, marburgvirus del lago Victoria, virus Langat, virus Lassa, virus Lordsdale, virus Louping ill, virus de la coriomeningitis linfo-cítica, 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 mousco 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 Sagiayama, salivirus A, virus de la fiebre del flebótomo, 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.
- 40 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.
- 45 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+.
- 50 En algunos ejemplos, en la presente descripción se proporciona un método para anular la supresión de un linfocito T efectivo 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+.
- 55 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.
- 60 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.
- 65 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 8. Terapias de combinación

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.

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 químérico (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/u 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 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 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.
- 30 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.

35 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.

40 45 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 químérico; 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.

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.

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

50 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.

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.

- 5 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.
- 10 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 efecto 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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 químérico.
- 45 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.
- 50 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.
- 55 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) compite 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).
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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 régión 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 régión 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.
- Ejemplo 26A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 23A-25A, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
- 25 Ejemplo 27A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 23A-26A, en donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico, humanizado o humano.
- Ejemplo 28A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-27A, en donde la ABP es multiespecífica.
- 30 Ejemplo 29A: La ABP de cualquiera de los Ejemplos 1A-28A, en donde la ABP comprende un fragmento de anticuerpo.
- 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.
- 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.

- 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.
- 5 Ejemplo 43A: La composición farmacéutica de cualquiera de los Ejemplos 41A-42A, que comprende además un anticuerpo que antagoniza PD-1.
- 10 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.
- 15 Ejemplo 45A: El método del Ejemplo 44A, en donde la enfermedad o afección es un cáncer o una infección viral.
- 20 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.
- Ejemplo 47A: El método de cualquiera de los Ejemplos 44A-46A, que comprende además administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales al sujeto.
- 25 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.
- 30 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.
- 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.
- 35 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.
- 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.
- 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.
- 50 Ejemplo 57A: El método del Ejemplo 48A, en donde el agente inmunoestimulador comprende una célula T que expresa un receptor de antígeno químérico.
- Ejemplo 58A: El método del Ejemplo 48A, en donde el agente inmunoestimulador comprende un anticuerpo dirigido contra células T biespecífico o multiespecífico.
- 55 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.
- Ejemplo 60A: El método del Ejemplo 48A, en donde el agente inmunoestimulador comprende una vacuna contra un antígeno asociado al cáncer.
- 60 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

5 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

10 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 15 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 20 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 25 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 30 de 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

45 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.

50 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.

55 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.

60 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 65 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 Despues 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 papaina 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 TIGT

Ab	VH GL	CDR- H1 ¹	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	GSISS SYYWG (SEQ ID NO: 48)	GSITSS ATFYN (SEQ ID NO: 36)	SIYYSG PSLKs (SEQ ID NO: 36)	ARDAN WAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSTISSSTSYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTHYNPs LKSRSRVVTISVDTSKNQFSLKLSS SVTAADTAVYYCARDANYYG SAWAIDPWGQQGTLTVSS (SEQ ID NO: 4)	VK3- 11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO: 70)	DASNR AT (SEQ ID NO: 67)	QOHFN LPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWSYQQKPGQ APRLLYDASNRAAT GIPARFSGSGSGTDF TL.TISSLEPEDFAVY YCQQQHFNLPTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB2- IgG4	VH4- 39	GSISS KYYWG (SEQ ID NO: 49)	GSISST SHYWG (SEQ ID NO: 37)	SIYYSG STFYN (SEQ ID NO: 37)	ARDAN WAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSTISSSTSYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTHYNPs LKSRSRVVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDANYYG AWAIDPWGQQGTLTVSS (SEQ ID NO: 5)	VK3- 11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO: 70)	DASNR AT (SEQ ID NO: 67)	QOHFN LPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWSYQQKPGQ APRLLYDASNRAAT GIPARFSGSGSGTDF TL.TISSLEPEDFAVY YCQQQHFNLPTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB3- IgG4	VH4- 39	GSISS SHYWG (SEQ ID NO: 50)	GSISST SHYWG (SEQ ID NO: 37)	SIYYSG STFYN (SEQ ID NO: 37)	ARDAN WAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSTISSSTSYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTHYNPs LKSRSRVVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDANYYG AWAIDPWGQQGTLTVSS (SEQ ID NO: 6)	VK3- 11	RASQS VSSYL. A (SEQ ID NO: 70)	DASNR AT (SEQ ID NO: 67)	QOHFN LPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWSYQQKPGQ APRLLYDASNRAAT GIPARFSGSGSGTDF TL.TISSLEPEDFAVY YCQQQHFNLPTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO: 25)

MAB4- IgG4	VH4- 39	GSISSST SHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSG STFYN PSLKS (SEQ ID NO: 37)	ARDAN YYGGA WAFDP (SEQ ID NO: 30)	QLQLOQESGPGLVVKPSETLSLT CTVSGGSISSTS SHYWG WIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYFYNPS LKSRTVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYC CARDANY YG GAWA FDPW GQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 7)	VK3- 11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO: 70)	DASNR AT (SEQ ID NO: 67)	QOHF N LPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSP GERATLS CRAS QSV SSYLA WYQQ KPGQ APRLLI YDAS NRAT GIPAR FSGSGSGT DFT TLT ISRL EPE D FAVY YC QQHF HNL PTF GGG TK VEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB5- IgG4	VH4- 39	GSISSST SHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSG STFYN PSLKG (SEQ ID NO: 38)	ARDAN YYGSA WAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVVKPSETLSLT CTVSGGSIESG SYYW G WIRQP PGKGLEWIGSIYYSGGTYYNP LKGRV TISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYC CARDANY YG AWA FDPW GQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 8)	VK3- 11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO: 70)	DASNR AT (SEQ ID NO: 67)	QOHF N LPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSP GERATLS CRAS QSV SSYLA WYQQ KPGQ APRLLI YDAS NRAT GIPAR FSGSGSGT DFT TLT ISRL EPE D FAVY YC QQHF HNL PTF GGG TK VEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB6- IgG4	VH4- 39	GSISSC SYYWG (SEQ ID NO: 51)	SIYYSG GTYYN PSLKS (SEQ ID NO: 39)	ARDGV LT LNK RS FDI (SEQ ID NO: 31)	QLQLQESGPGLVVKPSETLSLT CTVSGGSIESG SYYW G WIRQP PGKGLEWIGSIYYSGGTYYNP SLKSRTVTISVDTSKNQFSLKLSS SVTAADTAVYYC ARDG VLT NKR SF DIW GQ GT MVTVSS (SEQ ID NO: 9)	VK3- 20	RASQS VSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QOHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPATLSLSP GERATLS CRAS QSV SSYLA WYQQ KPGQ APRLLI YGASSR ATG IPDR FSGSGSGT DFT LT ISRL EPE D FAVY CQQH T VR PPLT FGG GTK VEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB7- IgG4	VH4- 31	GSISSC VYYWG (SEQ ID NO: 52)	SIYYSG STYYN PSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGV LT LNK RS FDI (SEQ ID NO: 31)	QVQLOQESGPGLVVKPSETLSLT CTVSGGSIESG VYYW G WIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTY YNP SLKSRTVTISVDTSKNQFSLKLSS SVTAADTAVYYC ARDG VLT NKR SF DIW GQ GT MVTVSS (SEQ ID NO: 10)	VK3- 20	RASQS VSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QOHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPATLSLSP GERATLS CRAS QSV SSYLA WYQQ KPGQ APRLLI YGASSR ATG IPDR FSGSGSGT DFT LT ISRL EPE D FAVY CQQH T VR PPLT FGG GTK VEIK

					(SEQ ID NO: 26)					
MAB8- IgG4	VH4- 39	GSIASG SYW (SEQ ID NO: 53)	SIYSG QTYYN PSLKS (SEQ ID NO: 41)	ARDGV L.TLNK RSFDI (SEQ ID NO: 31)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVTLT NKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 11)	VK3- 20	RASQS VSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT LA (SEQ ID NO: 68)	QQHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSP GERATLSCRASQSV SSSYLAWYQQKPGQ APRLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFT LHSRLEPEDFAVYY CQQHTVRPPLTHGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB9- IgG4	VH4- 31	GSMESG LYYW (SEQ ID NO: 54)	SIYSG STYYN PSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGV L.TLNK RSFDI (SEQ ID NO: 31)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVTLT NKRSFDIWGQGTIMVIVSS (SEQ ID NO: 12)	VK3- 20	RASQS VSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT LA (SEQ ID NO: 68)	QQHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSP GERATLSCRASQSV SSSYLAWYQQKPGQ APRLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFT LHSRLEPEDFAVYY CQQHTVRPPLTHGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB10- IgG4	VH4- 31	GSMESG LYYW (SEQ ID NO: 54)	SIYSG STYYN PSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGV L.ALNK RSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVTLAL NKRSFDIWGQGTIMVIVSS (SEQ ID NO: 13)	VK3- 20	RASQS VSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT LA (SEQ ID NO: 68)	QQHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSP GERATLSCRASQSV SSSYLAWYQQKPGQ APRLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFT LHSRLEPEDFAVYY CQQHTVRPPLTHGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 26)

MAB11- IgG4	VH4- 31	GSIESG LYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYSG STYYN PSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGV LALNK RSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLT CTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SVTAADTAVYYCARGVLAL NKRSDIWIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 14)	VK3- 20	RASQS VSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QQHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTILSLS GERATLSCRASQSV SSSYLAWYQQKPGQ APRLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTIDFT LTISRLEPEDFAVYY CQQHTVRPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB12- IgG4	VH4- 31	GSIESG LYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYSG STYYN PSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGV LALNK RSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLT CTASCGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SVTAADTAVYYCARGVLAL NKRSDIWIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 15)	VK3- 20	RASQS VSSY LA (SEQ ID NO: 71)	GASSR AT (SEQ ID NO: 68)	QQHTV RPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTILSLS GERATLSCRASQSV SSSYLAWYQQKPGQ APRLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTIDFT LTISRLEPEDFAVYY CQQHTVRPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB13- IgG4	VH1- 46	YTIGN YYMH (SEQ ID NO: 58)	INPSL GLTSY AQKFQ G (SEQ ID NO: 42)	ARGGR TTWIG AFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVVK SCKASGYTFGNYYMHWVRQ APGQGIEWMGINPSLGLTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVV MELSSLRSEDTAVYYCARGG RTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS 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)	EIVMTQSPATLSSVP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRATG IPARFSGSGSGTETFT LTSSLQSEDFAVYY CQQYVVWPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB14- IgG4	VH1- 46	YTFPA YYMII (SEQ ID NO: 59)	INPSL GLTSY AQKFQ G (SEQ ID NO: 42)	ARGGR TTWIG AFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVVK SCKASGYTFPAYYMIWVRQA PGQGLEWMGIINPSLGLTSY QKFQGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCARGGRT TWIGAFDIWGQGTMVTVSS (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)	EIVMTQSPATLSSVP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRATG IPARFSGSGSGTETFT LTSSLQSEDFAVYY CQQYVVWPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 27)

						(SEQ ID NO: 27)			
MAB15- IgG4	VH1- 46	YTFRE YYMH (SEQ ID NO: 60)	IINPSIG LTSYA RKFQG (SEQ ID NO: 43)	ARGGR TTWIG ALDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFREYYMHWVRQA PGQGLEWMGHINPSIGLTSYAR KFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDIAVYYCARGGRTT WIGALDIWGQQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 18)	VK3- 1.5 RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWSYQQKPGQ APRLIYGASTRATG IPARFSGSGSGTEFT LTSSLQSEDFAVYY CQQYVVWPPLTFCG GTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB16- IgG4	VH1- 46	YTFRE YYMH (SEQ ID NO: 60)	IINPSIG LTSYA RKFQG (SEQ ID NO: 43)	ARGGR TTWIG ALDI (SEQ ID NO: 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFREYYMHWVRQA PGQGLEWMGHINPSIGLTSYAR KFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDIAVYYCARGGRTT WIGALDIWGQQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 19)	VK3- 1.5 RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWSYQQKPGQ APRLIYGASTRATG IPARFSGSGSGTEFT LTSSLQSEDFAVYY CQQYVVWPPLTFCG 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 SCKASGYTFPAYYIHWVRQAP GQGLEWMGHINPSLGLTSYAR KFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDIAVYYCARGGRTT WIGALDIWGQQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 20)	VK3- 1.5 RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWSYQQKPGQ APRLIYGASTRATG IPARFSGSGSGTEFT LTSSLQSEDFAVYY CQQYVVWPPLTFCG GTKVEIK (SEQ ID NO: 27)

MAB18- IgG4	VH1- 46	YTFPA YYMH (SEQ ID NO: 59)	IINPSL GLTSY ARKFQ G (SEQ ID NO: 44)	ARGGR TTWIG AFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKGASVKKV SCKASGYTTPAYYMHWWVRQA PGQGLEWMGIINPSLGLTSYA RKFGGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCARGRT TWIGAFDIWGQQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 21)	VK3- 15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASIR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMIQSPATLSSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWSYQQKPGQ APRHLIYGASTRATG IPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSFEDFAVYY CQQYVWPPPLTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB19- IgG4	VH1- 46	YTFTSH YMG (SEQ ID NO: 62)	VIINPS MGATS YAQKF Y (SEQ ID NO: 45)	ARLHV SGSYY PAYLD Y (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVKKGASVKKV SCKASGYTFTSHYMGWWVRQA PGQGLEWMGVINPSMGATSY AQKTRQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARLHV VSGSYYPAYLDYWGGTMMV TVSS (SEQ ID NO: 22)	VK3- 15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYIVF PWT (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATLSSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWSYQQKPGQ APRHLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVY YCQQYIVFPWTHGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 28)
MAB20- IgG4	VH1- 46	YTFTSH YMG (SEQ ID NO: 62)	IINPSM GATSY AQKFQ Y (SEQ ID NO: 46)	ARLHV SGSYY PAYLD Y (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVKKGASVKKV SCKASGYTFTSHYMGWWVRQA PGQGLEWMGVINPSMGATSY QKFQGRVTMTRDTSTSTVY ELSSLRSEDTAVYYCARLHV GSYYPAYLDYWGGTMMV TVSS (SEQ ID NO: 23)	VK3- 15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYIVF PWT (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATLSSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWSYQQKPGQ APRHLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVY YCQQYIVFPWTHGG GTKVEIK (SEQ ID NO: 28)
MAB21- IgG4	VH1- 46	YTFTSH YMG (SEQ ID NO: 62)	IINPSM GATSY IQRHR G (SEQ ID NO: 47)	ARLHV SGSYY PAYLD Y (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVKKGASVKKV SCKASGYTFTSHYMGWWVRQA PGQGLEWMGIINPSMGATSY QKFRGRVTMTRDTSTSTVY ELSSLRSEDTAVYYCARLHV GSYYPAYLDYWGGTMMV TVSS (SEQ ID NO: 24)	VK3- 15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO: 72)	GASTR AT (SEQ ID NO: 69)	QQYIVF PWT (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATLSSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWSYQQKPGQ APRHLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVY YCQQYIVFPWTHGG GTKVEIK

			(SEQ ID NO: 28)

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.

10 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.

15 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.

30 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 cíno	ForteBio K_D (M) TIGIT His de ratón	MSD-SET K_D (M) TIGIT His humana	MSD-SET K_D (M) TIGIT His de cíno
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

15 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

60 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.

5 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

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

15 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 QK® 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 avidez 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.

20 30 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 (K_D) 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).

40 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.
Medición de la K_D para la unión a células modificadas para expresar TIGIT

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 KD se muestran en la Tabla 11. Los valores de KD para la unión de MAB10 a la superficie celular de TIGIT humana y de mono cynomolgus son muy similares.

Tabla 11: Medida de KD 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 KD para la unión a células primarias

La KD 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 KD se muestran en la Tabla 12. Los valores KD 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 KD 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

- 5 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 10 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.
- 15 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 20 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.
- 25 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 30 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)
35	MAB1	0,22
40	MAB2	0,31
45	MAB3	0,33
50	MAB4	0,34
55	MAB5	0,34
60	MAB6	información no disponible
65	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	ECso promedio (nM)
MAB21	0,61
SEC1 (ver más abajo)	8,46
MBSA43	0,45

5 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 EC 50promedio fue 0,11 nM.

10 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.

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

25 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, 30 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.

35 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 avidez 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 40 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 45 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 (Rmáx no vinculado por sensor). Los valores de KD se muestran en la Tabla 14.

50 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

60 Medición de KD para la unión a células primarias

65 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.

5 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

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

10 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.

20 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.

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

30 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.

35 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.

40 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.

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

50 Los linfocitos T CD4+ se estimularon de forma subóptima con el anticuerpo anti-CD3 unido a la placa (1 µg/ml) y el anticuerpo anti-CD28 soluble (2 µg/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™.

55 Se logró una estimulación subóptima de las PBMC mediante la adición de concentraciones bajas del anticuerpo anti-CD3 (0,2 µg/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 µg/mL del anticuerpo anti-CD3 y 2 µg/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.

60 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 µg/ml) y del anticuerpo anti-CD28 soluble (2 µg/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 CE₅₀ 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 isótipo 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 inhibidora 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.

- 5 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.
- 10 15 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)
- 20 25 30 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		MRWCLLIWAQGLRQAPLASGMMTGTIETTGNIKAE KGGSIILQCHLSSTAQVTQVNWEQQDQLLAICNAD LGWHISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCI YHTYPDGTYTRGRIFLEVLESSVAEHGARFQIPLLGA AATLVVICTAVIVVALTRKKKALRIHSVEGLRRK SAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLCGEQRGED CAELHDYFNVLSYRSLGNCSFFTETG
2	cTIGIT		MRWCLFLIAQGLRQAPLASGMMTGTIETTGNIKAK KGGSVILQCHLSSTAQVTQVNWEQHDHSLLAIRN AELGWHIYPAFKDRVAPGPGLGLTLQSLTMNDTGEY FCTYHTYPDGTYRGRIFLEVLESSVAEHSARFQIPLL GAMAMMLVVICIAVIVVVVLARKKKSLRIHSVESGL QRKSTGQEEQIPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLCGEQQ GDDCAELHDYFNVLSYRSLGNCSFFTETG
3	mTIGIT		MHGWLWVWQGLIQAFLATGATAGTIDTKRNIS AEEGGSVILQCHFSSDTAEVTQVDWKQQDQLLAIYS VDLGWHVASVFSDRVPGPSLGLTFQSLTMNDTGE YFCYHTYPGGIYKGRIFLKQESSVAQFQTAPLGGT MAAVLGLICLMTGVTVLARKKSIRMHSIESGLRT EAEPQEWNRLSSLSPGSPVQTQTAAGPCGEQAEDD YADPQEYFNVLSYRSLESFIAVSKTG
4	MAB1-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETSLTCTVSGGSITSSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSSLKSRVTISVD TSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARDANYGSAWA FDPWGQGTLTVSS
5	MAB2-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETSLTCTVSGGSISSSKYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSSLKSRVTISVDT SKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARDANYGSAWA DPWGQGTLTVSS

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
6	MAB3-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAF DPWGQGTLVTVSS
7	MAB4-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGGAWAF DPWGQGTLVTVSS
8	MAB5-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRTVISD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWA FDPWGQGTLVTVSS
9	MAB6-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETSLTCTVSGGSIESGSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRTVISD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLNKRSF DIWGQGTMVTVSS
10	MAB7-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGVYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLNKRS FDIWGQGTMVTVSS
11	MAB8-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETSLTCTVSGGSIASGSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRTVISD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLNKRSF DIWGQGTMVTVSS
12	MAB9-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLNKRS FDIWGQGTMVTVSS
13	MAB10-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLAQNKR SFDIWGQGTMVTVSS
14	MAB11-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLAQNKR SFDIWGQGTMVTVSS
15	MAB12-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLAQNKR SFDIWGQGTMVTVSS
16	MAB13-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFGNYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWI GAFDIWGQGTMVTVSS
17	MAB14-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIG AFDIWGQGTMVTVSS
18	MAB15-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFREYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGA FDIWGQGTMVTVSS

	SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	19	MAB16-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFREYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGA LDIWGQGTMVTVSS
10	20	MAB17-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIG ALDIWGQGTMVTVSS
15	21	MAB18-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIG AFDIWGQGTMVTVSS
20	22	MAB19-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYFTSHYMG WVRQAPGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSY YPAYLDYWGQGTMVTVSS
25	23	MAB20-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYFTSHYMG WVRQAPGQGLEWVGIIINPSMGATSYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSY PAYLDYWGQGTMVTVSS
30	24	MAB21-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYFTSHYMG WVRQAPGQGLEWMGIINPSMGATSYTQKFRGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSY PAYLDYWGQGTMVTVSS
35	25	MAB1-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
40	25	MAB2-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
45	25	MAB3-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
50	25	MAB4-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
55	26	MAB5-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
60	26	MAB6-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGT KVEIK
65	26	MAB7-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGT KVEIK
	26	MAB8-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGT KVEIK
	26	MAB9-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGT KVEIK

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

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

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

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	55	Constante, estabilización de bisagra S228P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCP APEFLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSSLGK
10	56	Constante S228P, N297A, C terminal de Lys eliminado	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCP APEFLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSSLG
15	57	Constante (alotipo G1m(3))	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDEPKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL LSPGK
20	58	MAB13-IgG4	YTFGNYYMH
25	59	MAB14-IgG4	YTFPAYYMH
30	60	MAB15-IgG4	YTFREYYMH
35	60	MAB16-IgG4	YTFREYYMH
40	61	MAB17-IgG4	YTFPAYYIH
45	59	MAB18-IgG4	YTFPAYYMH
50	62	MAB19-IgG4	YTFTSHYMG
55	62	MAB20-IgG4	YTFTSHYMG
60	62	MAB21-IgG4	YTFTSHYMG
65	63	MAB1-IgG4	L3 - Chothia/Kabat/I MGT
	63	MAB2-IgG4	QQHFNLPT
	63	MAB3-IgG4	QQHFNLPT

ES 2 910 027 T3

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

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

	SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	71	MAB12-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSSYLA
10	72	MAB13-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
15	72	MAB14-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
20	72	MAB15-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
25	72	MAB16-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
30	72	MAB17-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
35	72	MAB18-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
40	72	MAB19-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
45	72	MAB20-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
50	72	MAB21-IgG4	L1 - Chotia/Kabat	RASQSVSSNLA
55	73	SEC1	Cadena pesada de IgG4 S228P humana	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTSSFTMHW VRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRD NAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDS WGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTP REEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK
60	74	SEC1	Región variable de la cadena pesada	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTSSFTMHW VRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRD NAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDS WGQGTLTVSS
	75	SEC1	Cadena kappa humana SEC1	DIVMTQSPSSLA VSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKE NLLAWYQQKPGQSPKLI YYASIRFTGV PDRFTGSGS GTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGT K LEIKRTVAAPS VIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKS FNRG EC
	76	SEC1	Región variable de la cadena ligera	DIVMTQSPSSLA VSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKE NLLAWYQQKPGQSPKLI YYASIRFTGV PDRFTGSGS GTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGT K LEIK

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia		
5	77	Cadena pesada de IgG2a N297A de ratón	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHW VRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRD NAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDS WGQGTLTVSSAKTTAPS VYPLAPVCVDLGSVTL GCLVKGYFPEPVTLWNSGSLSSGVHTFPALQSDL YTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEP RGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMSL SPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNEVHTAQQT HREDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNK DLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEMTKQV TLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNNGKTELNYKNTEPVL DSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLH NHHTTKSFSRTPGK		
10	74	Región variable de la cadena pesada	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHW VRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRD NAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDS WGQGTLTVSS		
15	78	Cadena kappa de ratón	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQLYYSGVKE NLLAWYQQKPGQSPKLIYYASIRFTGVPDFRTGSGS GTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTK LEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFYP KDVNVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTSMS STLTLLKDEYERHNSYTCEATHKTSTPIVKSFRNE C		
20	76	Región variable de la cadena ligera	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQLYYSGVKE NLLAWYQQKPGQSPKLIYYASIRFTGVPDFRTGSGS GTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTK LEIK		
25	35	79	MAB1	IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSSLKSRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYGSAWA FDPWGQGTLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSL SGLYSLSSVTVTPSSSLGTKYTCNCVNDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
30	40	80	MAB1	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSSLKSRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYGSAWA FDPWGQGTLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSL SGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTIKAKGQREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTGVLSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
35	45				
40	50				
45	55				
50	60				

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	81	MAB1 Kappa de longitud completa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAZYQ QKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKAD YEHKVYACEVTHQGLSPVTKSFN RGE C
10	82	MAB2 IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKS RVTISVDT SKNQFSKLSSVTAADTA VYYCARDANYGSAWAF DPWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTKT YTCNV DHKPSNTKV DK RVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFP PKDTLMIS RTPEVTCVV DV SQEDPEVQFNWYV DGVEV HNA KT KPREEQFN STYRVV SVLTVLHQ DWLNGKEYKCKV S NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK N QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL H NYTQKSLSLSGK
15	83	MAB2 IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKS RVTISVDT SKNQFSKLSSVTAADTA VYYCARDANYGSAWAF DPWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKV DK RVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFP PKDT LMISRTPEVTCVV DV SHEDPEVKFN WYV DGVEV H NAKTKPREEQFN STYRVV SVLTVLHQ DWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYK TTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ QGN VFSCS VM HEALHNHYTQKSLSLSGK
20	81	MAB2 Kappa de longitud completa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAZYQ QKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKAD YEHKVYACEVTHQGLSPVTKSFN RGE C
25	84	MAB3 IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKS RVTISVDT SKNQFSKLSSVTAADTA VYYCARDANYGSAWAF DPWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTKT YTCNV DHKPSNTKV DK RVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFP PKDTLMIS RTPEVTCVV DV SQEDPEVQFNWYV DGVEV HNA KT KPREEQFN STYRVV SVLTVLHQ DWLNGKEYKCKV S NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK N QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL H NYTQKSLSLSGK
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			

ES 2 910 027 T3

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	85	MAB3 IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPLVKPSETSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVISVDT SKNQFSKLSSVTAAADTA VYYCARDANYGGAWAF DPWGQGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKD LMISRTPEVTCVVVDVSHEDEPVKFNFNWFVTDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPKG
10	81	MAB3 Kappa de longitud completa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
15	86	MAB4 IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPLVKPSETSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVISVDT SKNQFSKLSSVTAAADTA VYYCARDANYGGAWAF DPWGQGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWFVTDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LSDDGSSFFLYSRLTVVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NYTQKSLSLSLGK
20	87	MAB4 IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPLVKPSETSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVISVDT SKNQFSKLSSVTAAADTA VYYCARDANYGGAWAF DPWGQGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKD LMISRTPEVTCVVVDVSHEDEPVKFNFNWFVTDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPKG
25	81	MAB4 Kappa de longitud completa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
88	MAB5	IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPLVKPSETSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWA FDPWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAPLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKDLM SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
89	MAB5	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPLVKPSETSLTCTVSGGSISSTSHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDANYYGSAWA FDPWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAPLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKD LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPS MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS HEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	MAB5	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQ QKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDF TLTI SSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGG TKVEIKRTVA PSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQEVTEQ DSKDSTYSL SSTL SKAD YE KHKVYACEV THQGLSPV TKSFNR GEC
90	MAB6	IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPLVKPSETSLTCTVSGGSIESGSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDGVLT LNKRSF DIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTA LGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP APLQS G LYSLSSVTVPSSSLGT KYTCNV DHKPSNT KVD R VESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKD LMIS RTPEV TCVV VDVS QEDPEV QFNWYVG VEVH NAK TKP REEQ FNSTY RVV SVL TVL HQDW LNG KEY KCKV S NKGLP SSIEKT ISKAK GQP REPQV YTL PPSQ EEMTK NQV SLT CLVK GFY PSDIA VEWE SNG QPEN NYK TTP PVLD SDGS FFLYS RLTV DKSR WQEG NVF SCS VMHE ALHN HYTQ KSL SLSL GK

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
91	MAB6	IgG1 de longitud completa	<p>5</p> <p>QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVISD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLNKRSF DIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGT ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP SGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKEEQQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTI MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
92	MAB6	Kappa de longitud completa	<p>20</p> <p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>
93	MAB7	IgG4 S228P de longitud completa	<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>QVQLQESGPGLVKPSQTL GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVIS DT F S G L K R V E P L M S T P E V C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S L T V L H Q D W L N G K E Y K C V K G L P S S I E K T I S K A G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K</p>
94	MAB7	IgG1 de longitud completa	<p>QVQLQESGPGLVKPSQTL GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVIS DT F S G L K R V E P L M S T P E V C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S L T V L H Q D W L N G K E Y K C V K G L P S S I E K T I S K A G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K</p>
92	MAB7	Kappa de longitud completa	<p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	95	IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETSLTCTVSGGSIASGSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRTVISD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLNKR DIWGQQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE AA LGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP AVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDK RVE SKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL LPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTT PPV LDSDGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC VMHEAL NHYTQKSLSLSGK
10	96	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETSLTCTVSGGSIASGSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRTVISD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLNKR DIWGQQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP AVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC CNVNHKPSNTKVDK RVE PKSCDKTHCP CPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEV KFN WYVDGVEVH NA TKP REEQY NSTYR VV SVL TVL HQDWL NGKEY CKV SNK ALP APIE KTISK AKGQ REPQ VYTL LPPS REE MTK NQV SLT CLVK GFY PSD IAVE WES NGQ PEN NYK TTP VL SDG FFLY SKLT V DKS RW WQ QGN VFSC VM HEA LN HYT QKSL LSPGK
15	92	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSY AWY QKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGTDF TL TISRLEPEDFAV YCYCQ QHTVR PPLTF GGGT KVEIK RT VAAPS VIF PPS DEQL KSGT AS V V C L L N F Y P REAK V QW KV DN AL QSG NSQ EV TE QD SK D S T Y S L S T L TLS KAD YE EK HK VY ACE V T H Q GL SSP V T K SF NR GEC
20	97	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRT VIS DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGV TLNKR F DIWGQQGTMV T V SS A ST KG PS V F PL AP CS R ST SE STA ALGCLVKDYFPEPV TV WS NS GALT SGV HTFP AVLQSS GLYSLSSV TV P SS SL GT KT Y TC NV DH KPS NT KVD K R VE SK Y G P C P C PA PE FL GG PS V FL F P K P K D T L M I SRT PEV TC VV V D V S H E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K TK P R EE Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C V M H E A L H N Y T Q K S L S L G K
25	98	IgG1 de longitud completa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRT VIS DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGV TLNKR F DIWGQQGTMV T V SS A ST KG PS V F PL AP SS K ST SG GTA ALGCLVKDYFPEPV TV WS NS GALT SGV HTFP AVLQSS GLYSLSSV TV P SS SL GT QTY IC CN V N H K P S N T K V D K
30			
35			
40			
45			
50			
55			

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5			RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTIASKAGQPREPVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
10	92	MAB9 Kappa de longitud completa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
15	99	MAB10 IgG4 S228P de longitud completa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKS RATISV DTSKNQFSKLSSVTAA DTAVYYCARDGVLA LNKR SFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP AVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKP SNKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
20	100	MAB10 IgG1 de longitud completa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKS RATISV DTSKNQFSKLSSVTAA DTAVYYCARDGVLA LNKR SFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP AVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	92	MAB10 Kappa de longitud completa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
30	101	MAB11 IgG4 S228P de longitud completa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKS RATISV DTSKNQFSKLSSVTAA DTAVYYCARDGVLA LNKR SFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP AVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKP SNKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
35			
40			
45			
50			
55			
60			

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5			SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEAL HNHYTQKSLSLSGK
10	102	MAB11 IgG1 de longitud completa	QVQLQESGPLVKPSQTLSLTCTASGGIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSKLSSVTAAUTAVYYCARDGVLA NKR SFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSQLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
15	92	MAB11 Kappa de longitud completa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSTDF TL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGT KVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS TLS KADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
20	103	MAB12 IgG4 S228P de longitud completa	QVQLQESGPLVKPSQTLSLTCTASGGIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSKLSSVTAAUTAVYYCARDGVLA NKR SFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE AALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSQLGT KTYTCNV
25	104	MAB12 IgG1 de longitud completa	QVQLQESGPLVKPSQTLSLTCTASGGIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSKLSSVTAAUTAVYYCARDGVLA NKR SFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSQLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
30	92	MAB12 Kappa de longitud completa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSTDF TL TISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGT KVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS TLS KADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	105	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFGNYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARGGRTTWI GAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDVFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKDTL MISRTPEVTCVVVDVQSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
10	106	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFGNYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARGGRTTWI GAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDVFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHCPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
15	107	Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVWWPLTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECK
20	108	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARGGRTTWIG AFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDVFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVQSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN TKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
25	109	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARGGRTTWIG AFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDVFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEV
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5			HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREGVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
10	107	MAB14 Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVWWPLTFGGGTKEIKR TVAAPSIFPPSDEQLKSGTASVVCNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTL SKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
15	110	MAB15 IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGA FDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQ SGLYSLSSVVTPSSSLGTKTTCVNCVNDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLPPKPKDTLM SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREGVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
20	111	MAB15 IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGA FDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQ SGLYSLSSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD RVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEV NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREGVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK
25			
30			
35			
40			
45	107	MAB15 Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYVWWPLTFGGGTKEIKR TVAAPSIFPPSDEQLKSGTASVVCNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTL SKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
50			
55	112	MAB16 IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGA LDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQ SGLYSLSSVVTPSSSLGTKTTCVNCVNDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLPPKPKDTLM SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREGVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK
60			
65			

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	113	MAB16 IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFREYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTM RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGA LDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQ SGLYSLSSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD LMISRTPETCVVVDVSHEDEPKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY CKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPS MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCS HEALHNHYTQKSLSLSPGK
10	107	MAB16 Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNL AWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVWWPLTFGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLS SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECKVSNKALPAPIEKTI KAKGQP REPQVYTLPPS EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCS HEALHNHYTQKSLSLSPGK
15	114	MAB17 IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRT TWIGALDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPL ACSRSTSE AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPALQSSGLYSLSSVVTPSSSLGT KTYTCNV DHKPSNTKV DKRVE SKYGPPC PPCAPE FLGGPSV FLFPPK KDTLM ISRTPEV TCVV DVSQ EDPEV QFNWY VDGVE VHN AKTKP REEQY N STYR V V L T V L H Q D W L N G K C K V S N K A L P A I E K T I K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E EMTK NQV SLT CLV KGF YPS DIA VE W E S N G Q P E N N Y KT TPP PV LD SDG SFF LYSK LT V D K S R W Q Q G N V F C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
20	115	MAB17 IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRT TWIGALDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPL ACSRSTSE AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPALQSSGLYSLSSVVTPSSSLGT KTYICNV NHKPSNT KV DKRVE SKYGPPC PPCAPE FLGGPSV FLFPPK KDTLM ISRTPEV TCVV DVSQ EDPEV QFNWY VDGVE VHN AKTKP REEQY N STYR V V L T V L H Q D W L N G K C K V S N K A L P A I E K T I K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E EMTK NQV SLT CLV KGF YPS DIA VE W E S N G Q P E N N Y KT TPP PV LD SDG SFF LYSK LT V D K S R W Q Q G N V F C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
25	107	MAB17 Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNL AWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVWWPLTFGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLS SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECKVSNKALPAPIEKTI KAKGQP REPQVYTLPPS EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCS HEALHNHYTQKSLSLSPGK
30	116	MAB18 IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMH
35			
40			
45			
50			
55			
60			

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia	
5			WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIG AFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALVQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDLM SRTPEVTCVVVDVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK	
10	117	MAB18	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASV р VКV р SCKASGYTFPAYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIG AFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALVQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPАPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV р KFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
15	107	MAB18	Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYV р WPPLTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV р CLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESV р QDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKV р ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
20	118	MAB19	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASV р VКV р SCKASGYTFTSHYMG WVRQAPGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVGSY YPAYLDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVQFNWYVDGVE V р HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK
25	119	MAB19	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASV р VКV р SCKASGYTFTSHYMG WVRQAPGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVGSY YPAYLDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVЕPKSCDKTHTCPPCPАPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV р KFNWYVD GVEV р HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
5	120	MAB19 Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASSQVSSNLAWY QQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIKRTV AAPSVIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSK ADYEHKHVKYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECK
10	121	MAB20 IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMG WVRQAPGQGLEWVGIINPSMGATSYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARLHVGSYY PAYLDYWQGQTMVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPAFLGGPSVFLFPPPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK
15	122	MAB20 IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMG WVRQAPGQGLEWVGIINPSMGATSYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARLHVGSYY PAYLDYWQGQTMVTSSASTKGPSVFPLAPSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
20	120	MAB20 Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASSQVSSNLAWY QQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIKRTV AAPSVIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSK ADYEHKHVKYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECK
25	123	MAB21 IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMG WVRQAPGQGLEWVGIINPSMGATSYTQKFRGRVTM TRDTSTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARLHVGSYY PAYLDYWQGQTMVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPAFLGGPSVFLFPPPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
124	MAB21	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMG WVRQAPGQGLEWMGIINPSMGATSYTQKFRGRVTM TRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARLHVGSYY PAYLDYWQGMTMVTSSASTKGPSVFPLAPSKSTS GGTAALGCLVKDVFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP VLQSSGLYSLSSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAGQPREPVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNFSC SVMHEALHNHYTQKSLSPGK
120	MAB21	Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
125	IgG1	Constante G1m(17,1), N297A (alotipo)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDVFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVG YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK
126	Kappa	Constante	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC
127	Enlazador		GGGGS
128 ... 137	- Véase otras partes de esta descripción y la versión electrónica del Listado de Secuencias presentado aquí.		
138	mTIGIT2		MHGWLWVWVQGLIQAFLATAIGATAGTIDTKRNI SAEEGGSVILQCHFSSDTAEVTQVDWKQQDQLLAIY SVDLGWHVASVFSDRVVPGPSLGLTFQSLSMTMDTGE YFCTYHTYPGGIYKGRIFLKVQESSDDRNGLAQFQT APLGGTMAAVLGLICLMTGTVLARKDKSIRMHSI ESGLGRTEAEPQEWNRLSSSPGSPVQTQTAPAGPC GEQAEDDYADPQEYFNVLSYRSLESFIAVSKTG

Listado de secuencias

55 <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

ES 2 910 027 T3

<210> 1
<211> 244
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_característica
<222> (1)..(244)
10 <223> hTIGIT

<400> 1
Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1 5 10 15
15
Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20 25 30
20 Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35 40 45
25 Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
50 55 60
30 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
35 Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr
100 105 110
40 Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu
115 120 125
45 Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
130 135 140
50
55
60
65

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	
	Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala			
	195	200	205	
15	Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp			
	210	215	220	
20	Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe			
	225	230	235	240
	Thr Glu Thr Gly			
25	<210> 2			
	<211> 245			
	<212> PRT			
	<213> Macaca fascicularis			
30	<220>			
	<221> misc_característica			
	<222> (1)..(245)			
	<223> cTIGIT			
35	<400> 2			
40	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			
60				
65				

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	<210> 3 <211> 241 <212> PRT <213> Mus musculus		
60	<220> <221> misc_característica <222> (1)..(241) <223> mTIGIT <400> 3		
65	Met His Gly Trp Leu Leu Leu Val Trp Val Gln Gly Leu Ile Gln Ala 1 5 10 15		
	Ala Phe Leu Ala Thr Gly Ala Thr Ala Gly Thr Ile Asp Thr Lys Arg 20 25 30		

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
	Val Phe Ser Asp Arg Val Val Pro Gly Pro Ser Leu Gly Leu Thr Phe			
	85	90	95	
15	Gln Ser Leu Thr Met Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr Tyr His			
	100	105	110	
20	Thr Tyr Pro Gly Gly Ile Tyr Lys Gly Arg Ile Phe Leu Lys Val Gln			
	115	120	125	
25	Glu Ser Ser Val Ala Gln Phe Gln Thr Ala Pro Leu Gly Gly Thr Met			
	130	135	140	
	Ala Ala Val Leu Gly Leu Ile Cys Leu Met Val Thr Gly Val Thr Val			
	145	150	155	160
30	Leu Ala Arg Lys Lys Ser Ile Arg Met His Ser Ile Glu Ser Gly Leu			
	165	170	175	
35	Gly Arg Thr Glu Ala Glu Pro Gln Glu Trp Asn Leu Arg Ser Leu Ser			
	180	185	190	
40	Ser Pro Gly Ser Pro Val Gln Thr Gln Thr Ala Pro Ala Gly Pro Cys			
	195	200	205	
	Gly Glu Gln Ala Glu Asp Asp Tyr Ala Asp Pro Gln Glu Tyr Phe Asn			
	210	215	220	
45	Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Glu Ser Phe Ile Ala Val Ser Lys Thr			
	225	230	235	240
50	Gly			
	<210> 4			
	<211> 123			
	<212> PRT			
	<213> Secuencia artificial			
55	<220>			
	<223> Sintética - MAB1-IgG4; VH			
	<400> 4			
60				

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

10 Ser 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 Ala Thr Phe 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 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
 115 120

40 <210> 5
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintética - MAB2-IgG4; VH
 <400> 5

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

55 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

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

65 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

70 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

ES 2 910 027 T3

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

15 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe 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 Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110

35 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

40 <210> 8
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintética - MAB5-IgG4; VH
 <400> 8

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

55 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr
 20 25 30

60 Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

65 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

70 Leu Lys Gly 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> 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 15			
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 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> 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
 <400> 11

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

55 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ala Ser Gly
 20 25 30

60 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

65 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gln Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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 Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile 100 105 110			
	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser 115 120			
15	<210> 12 <211> 123 <212> PRT <213> Secuencia artificial			
20	<220> <223> Sintética - MAB9-IgG4; VH <400> 12			
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			
	Leu 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 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 115 120			
55	<210> 13 <211> 123 <212> PRT <213> Secuencia artificial			
60	<220> <223> Sintética - MAB10-IgG4; VH <400> 13			
65				

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
 <400> 14

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

55 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
 20 25 30

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

65 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr 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

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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
10 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu 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

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

25 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
115 120

30 <210> 17
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética - MAB14-IgG4; VH
<400> 17

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

45 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
50 35 40 45

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

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

60

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 Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly 100 105 110			
15	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser 115 120			
20	<210> 18 <211> 121 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <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			
30	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Glu 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 Ile 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 80			
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	<210> 19 <211> 121 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética - MAB16-IgG4; VH <400> 19			

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 Arg Glu 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 Ile 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 Leu Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

35 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

40 <210> 20
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintética - MAB17-IgG4; VH
 <400> 20

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 Ile 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 Arg 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			
10	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 115 120			
15	<210> 21 <211> 121 <212> PRT <213> Secuencia artificial			
20	<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 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 Arg 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 115 120			
55	<210> 22 <211> 123 <212> PRT <213> Secuencia artificial			
60	<220> <223> Sintética - MAB19-IgG4; VH <400> 22			

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 Val 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

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

25 Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

30 <210> 23
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética - MAB20-IgG4; VH

<400> 23

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

45 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
35 40 45

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

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

60

65

ES 2 910 027 T3

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

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

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

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

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

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

30 <210> 26
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintética - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; VL

40 <400> 26

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 Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

75 <210> 27
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 910 027 T3

<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			

20

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

30

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

40

<400> 28

45

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

50

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

55

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

60

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

65

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

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

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

ES 2 910 027 T3

5 <210> 34
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Sintética - MAB16-IgG4, MAB17-IgG4; H3-IMGT
 15 <400> 34
 20 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile
 25 1 5 10
 30 <210> 35
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Sintética - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; H3-IMGT
 40 <400> 35
 45 Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
 50 1 5 10 15
 55 <210> 36
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Sintética - MAB1-IgG4; H2-Kabat
 65 <400> 36
 70 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 75 1 5 10 15
 80 <210> 37
 <211> 16
 <212> PRT
 85 <213> Secuencia artificial
 90 <220>
 <223> Sintética - MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4; H2-Kabat
 95 <400> 37
 100 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 105 1 5 10 15
 110 <210> 38
 <211> 16
 <212> PRT
 115 <213> Secuencia artificial
 120 <220>
 <223> Sintética - MAB5-IgG4; H2-Kabat
 125 <400> 38
 130 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly
 135 1 5 10 15
 140 <210> 39

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

5

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
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 45

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

35

Gly

40 <210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 46

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

Gly

55 <210> 47
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Sintética - MAR21-IgG4: H2-Kabat

<400> 47

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

5 Gly

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

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

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

20 <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

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

45 <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

60

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

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
	Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys 115	120		125
15	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val 130	135		140
20	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp 145	150	155	160
25	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 165		170	175
	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp 180	185		190
30	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu 195	200	205	
35	Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg 210	215	220	
	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys 225	230	235	240
40	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp 245		250	255
45	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys 260	265	270	
50	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	
55	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser 305	310	315	320
60	Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys 325			
65	<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

Ser Thr Ser Glu Ser 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		
35	40	45

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			
65	70	75	80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
100	105	110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
115	120	125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
130	135	140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
145	150	155	160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
165	170	175

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
180	185	190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu	
---	--

55

60

65

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
	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
	245	250	255
15	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
	260	265	270
20	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
	275	280	285
25	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		
30	Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
	325		
35	<210> 57		
	<211> 330		
	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
40	<223> Sintética - IgG1; Constante (alotipo G1m(3))		
	<400> 57		
45	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
	1	5	10
	15		
	Ser Thr Ser Gly Gly 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
60	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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

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

20	Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr Tyr Met His
	1 5

<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
35 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
40 <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

60	Tyr Thr Phe Thr Ser His Tyr Met Gly
	1 5

<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>
<223> Sintética - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

15 <400> 64

20	Gln	Gln	His	Thr	Val	Arg	Pro	Pro	Leu	Thr
	1				5				10	

<210> 65
<211> 10
25 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

30 <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

45 <400> 66

50	Gln	Gln	Tyr	Ile	Val	Phe	Pro	Trp	Thr
	1				5				

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
55 <213> Secuencia artificial

<220>
<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

5 <400> 68

Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr
1				5		

10 <210> 69
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintética - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4, MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L2 - Chothia/Kabat

20 <400> 69

Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr
1			5			

25 <210> 70
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4; L1 - Chothia/Kabat

35 <400> 70

Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ala
1				5					10	

40 <210> 71
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintética - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L1 - Chothia/Kabat

50 <400> 71

Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ala
1				5					10		

55 <210> 72
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintética - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4, MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L1 - Chothia/Kabat

60 <400> 72

Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn	Leu	Ala
1				5				10		

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

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 <400> 74

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

Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
 50 55 60

65 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe

60

65

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 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			
50	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr 65 70 75 80			
55	Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln 85 90 95			
60	Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile 100 105 110			
65	Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp 115 120 125			
70	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 <210> 76
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <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 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

	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly	Gly Leu Thr Gln Pro Gly Lys	
5	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	
25	Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu			
	305	310	315	320
	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	
35	Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr			
	355	360	365	
	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	
50	Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu			
	420	425	430	
	Gly Ile 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

	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly	
5	1 5 10 15	
	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser	
	20 25 30	
10	Gly Val Lys Glu Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
	35 40 45	
15	Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg Phe Thr Gly Val	
	50 55 60	
20	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr	
	65 70 75 80	
	Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln	
	85 90 95	
25	Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile	
	100 105 110	
30	Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser	
	115 120 125	
35	Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn	
	130 135 140	
	Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu	
	145 150 155 160	
40	Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp	
	165 170 175	
45	Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr	
	180 185 190	
	Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr	
	195 200 205	
50	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	

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

10 Ser 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 Ala Thr Phe 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 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

50 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

55

60

65

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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

10 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
 225 230 235 240

15 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

20 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
 275 280 285

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

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

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

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

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

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

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

60 Gly Lys
 450

65 <210> 80
 <211> 453

<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
65	

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

15 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240

20 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

35 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300

40 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

45 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335

50 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350

55 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365

60 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380

65 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400

70 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

75 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

80 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

85 Leu Ser Pro Gly Lys
 450

90 <210> 81
 <211> 213

ES 2 910 027 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<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
25 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 25 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

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

Asn Arg Gly Glu Cys
S12

65

ES 2 910 027 T3

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
	Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys 210	215	220
15	Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly 225	230	235
20	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile 245	250	255
	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu 260	265	270
25	Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 275	280	285
30	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
35	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu 325	330	335
40	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr 340	345	350
45	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
50	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val 385	390	395
55	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp 405	410	415
60			
65			

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

15 <210> 83
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética - MAB2; IgG1 de longitud completa
 <400> 83

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 Ser Ser Ser
 20 25 30

35 Lys 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 Phe 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 Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110

60 Trp Gly Gln Gly Thr Leu 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
 145 150 155 160

75 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

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
	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys 210	215	220
15	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 225	230	235
20	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr 245	250	255
	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
30	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser 290	295	300
	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
40	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro 340	345	350
	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
55	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu 405	410	415
60			
65			

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
 15 <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

35 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe 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

50 Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110

55 Trp Gly Gln Gly Thr Leu 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

65 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

5	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
	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
40	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
	305	310	315
	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
50	Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
	355	360	365
55	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
	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp		
	405	410	415

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
 15 <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

Ser	His	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

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

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

Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
					130			135							140

50 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

	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
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
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
	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
	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser 420	425	430
	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		

ES 2 910 027 T3

<210> 86
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética - MAB4; IgG4 S228P de longitud completa
 <400> 86
 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	Thr
					20				25				30		

20

Ser	His	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	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			

30

Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
						85		90				95			

35

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				

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
	Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys 210	215	220
15	Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly 225	230	235
20	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile 245	250	255
	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu 260	265	270
25	Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 275	280	285
30	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
35	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu 325	330	335
40	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
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
55	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp 405	410	415
60			
65			

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

15 <210> 87
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética - MAB4; IgG1 de longitud completa

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 Ser Ser Thr
 20 25 30

35 Ser His 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 Phe 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 Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110

60 Trp Gly Gln Gly Thr Leu 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
 145 150 155 160

75 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

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
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
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
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

15 <210> 88
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética - MAB5; IgG4 S228P de longitud completa

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 Ser Ser Thr
 20 25 30

35 Ser His 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 Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

45 Leu Lys Gly 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 Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110

60 Trp Gly Gln Gly Thr Leu 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
 145 150 155 160

75 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

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

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

15 <210> 89
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética - MAB5; IgG1 de longitud completa

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 Ser Ser Thr
 20 25 30

35 Ser His 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 Phe Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

45 Leu Lys Gly 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 Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110

60 Trp Gly Gln Gly Thr Leu 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
 145 150 155 160

75 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

ES 2 910 027 T3

5	165	170	175
	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Ieu 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
	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
	225	230	235
20	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
	245	250	255
	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
30	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
	290	295	300
	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
40	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
	340	345	350
	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
55	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
	405	410	415
	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
65	Leu Ser Pro Gly Lys		
	450		

ES 2 910 027 T3

<210> 90
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética - MAB6; IgG4 S228P de longitud completa

<400> 90

10

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

15

20	25	30													
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Glu	Ser	Gly

20

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

25

50	55	60													
Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser

30

65	70	75	80												
Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe

35

85	90	95													
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr

40

100	105	110													
Cys	Ala	Arg	Asp	Gly	Val	Leu	Thr	Leu	Asn	Lys	Arg	Ser	Phe	Asp	Ile

45

115	120	125													
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly

50

130	135	140													
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser

55

145	150	155	160												
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val

60

171	172	173													
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
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
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
	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
	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp 405	410	415

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

15 <210> 91
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética - MAB6; IgG1 de longitud completa

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 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 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
 145 150 155 160

75 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

ES 2 910 027 T3

5	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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val	195	200	205
	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys	210	215	220
15	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	225	230	235
20	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	245	250	255
	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
30	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	290	295	300
	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
40	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	340	345	350
	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
55	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

15 <210> 92
<211> 216
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética - MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12; Kappa de longitud completa

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

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

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

45 Pro Leu Thr Phe 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

55 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

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

65

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
 15 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <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 Ieu 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
 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
 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			
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> 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	
	Val 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 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly			
	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			
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			

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

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 Gln 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

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> 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 Ile Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ala Ser Gly			
	20	25	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 Gln 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly			
	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			
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			

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 Ile Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
 20 25 30

Leu 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 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
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> 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 Ile 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 Thr 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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 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			
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			

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
	Leu 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 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
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			
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 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

Leu 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 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
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
10	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 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
	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	
35	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser 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	
45	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro 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> 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

Leu 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 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

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> 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 15

30 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
 20 25 30

Leu 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 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 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
 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			
	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			
	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			
35	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser 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			
45	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro 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 Ile Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly			
	20	25	30	
	Leu 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 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
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	

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	
	Leu 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 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly			
	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	
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	

	370	375	380	
55	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala 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> 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

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 Gln 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 80

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

50 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

55 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

60 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

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 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 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	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu 340 345 350			
60	Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys 355 360 365			
65	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			

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

15 <210> 106
<211> 451
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Sintética - MAB13; IgG1 de longitud completa
<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

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

50 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

55 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

60 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

65 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

	165	170	175
5	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val 180	185	190
10	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His 195	200	205
	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
20	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met 245	250	255
	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
	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly 305	310	315
35	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile 325	330	335
40	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val 340	345	350
	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser 355	360	365
45	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu 370	375	380
50	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro 385	390	395
55	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val 405	410	415
60			
65			

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	Ieu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
	35 40 45
35	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
	50 55 60
40	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
	65 70 75 80
45	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Val Trp Pro Pro
	85 90 95
50	Ieu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
	100 105 110
55	Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
	115 120 125
60	Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
	130 135 140
	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

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
10 195 200 205

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

50 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

55 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

60 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

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 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			
65	340 345 350			

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

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

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

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

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

15 <210> 109
 <211> 451
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

20 <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

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

50 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

55 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

60 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140

65 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

65 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

ES 2 910 027 T3

	165	170	175
5	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val 180	185	190
10	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His 195	200	205
	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
20	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met 245	250	255
	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
	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly 305	310	315
35	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile 325	330	335
40	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val 340	345	350
	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser 355	360	365
45	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu 370	375	380
50	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro 385	390	395
55	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val 405	410	415
60			
65			

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

15 <210> 110
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética - MAB15; IgG4 S228P de longitud completa

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
 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

50 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

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

	165	170	175
5	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val 180	185	190
10	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
15	Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser 225	230	235
20	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg 245	250	255
	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro 260	265	270
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
	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr 325	330	335
40	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu 340	345	350
45	Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys 355	360	365
50	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
55	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser 405	410	415
60	Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala 420	425	430
65	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys 435	440	445

ES 2 910 027 T3

<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			

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	Phe	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			

35

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

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		
	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		
	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val 275 280 285		
25	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr 290 295 300		
30	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		
35	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val 340 345 350		
40	Tyr Thr Ile 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 370 375 380		
45	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro 385 390 395 400		
50	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val 405 410 415		
55	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met 420 425 430		
60			
65			

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

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe 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

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

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

40 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

45 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

60

65

ES 2 910 027 T3

	180	185	190
5	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His 195 200 205		
10	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly 210 215 220		
15	Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser 225 230 235 240		
20	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg 245 250 255		
25	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro 260 265 270		
30	Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala 275 280 285		
35	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val 290 295 300		
40	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr 305 310 315 320		
45	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr 325 330 335		
50	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu 340 345 350		
55	Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys 355 360 365		
60	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser 370 375 380		
65	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp 385 390 395 400		
	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser 405 410 415		
	Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala 420 425 430		
	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys 435 440 445		
	<210> 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				

Ala	Arg	Gly	Gly	Arg	Thr	Thr	Trp	Ile	Gly	Ala	Leu	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				

30

Ala	Arg	Gly	Gly	Arg	Thr	Thr	Trp	Ile	Gly	Ala	Leu	Asp	Ile	Trp	Gly
					100			105			110				

35

Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
					130			135			140				

40

Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
					145			150		155			160		

45

Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
					165			170			175				

40

Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
					180			185			190				

50

Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

55

60

65

ES 2910 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		
	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met 245 250 255		
15	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His 260 265 270		
20	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val 275 280 285		
	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr 290 295 300		
25	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly 305 310 315 320		
30	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile 325 330 335		
	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val 340 345 350		
35	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser 355 360 365		
40	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu 370 375 380		
45	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro 385 390 395 400		
	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val 405 410 415		
50	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met 420 425 430		
55	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser 435 440 445		
60	Pro Gly Lys 450		
	<210> 114		
	<211> 448		
	<212> PRT		
65	<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		75		75		80		

30

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

35

Ala	Arg	Gly	Gly	Arg	Thr	Thr	Trp	Ile	Gly	Ala	Leu	Asp	Ile	Trp	Gly
				100			105			105		110			

40

Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
			115		120			120			125				

45

Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala
			130		135			135			140				

50

Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
			145		150			150		155		160			

55

Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
			165				165		170		170		175		

60

Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
			180				180		185		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		
	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg 245 250 255		
15	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro 260 265 270		
20	Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val 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		
	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr 305 310 315 320		
30	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr 325 330 335		
35	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu 340 345 350		
	Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys 355 360 365		
40	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser 370 375 380		
45	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp 385 390 395 400		
	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser 405 410 415		
50	Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala 420 425 430		
55	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys 435 440 445		
	<210> 115		
	<211> 451		
60	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Sintética - MAB17; IgG1 de longitud completa		
65	<400> 115		

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 Ile 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	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95	
25	Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly			
	100	105	110	
30	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
	115	120	125	
35	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala			
	130	135	140	
40	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
	145	150	155	160
45	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			
	180	185	190	
55	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His			
	195	200	205	
60	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys			
65				

ES 2 910 027 T3

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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

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 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser 225	230	235	240
10	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg 245	250		255
15	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro 260	265		270
20	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
40	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu 340	345		350
45	Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys 355	360		365
50	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser 370	375		380
55	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp 385	390	395	400
60	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser 405	410		415
65	Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala 420	425		430
70	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys 435	440		445
75	<210> 117 <211> 451 <212> PRT <213> Secuencia artificial			
80	<220> <223> Sintética - MAB18; IgG1 de longitud completa			
85	<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
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	145 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val	
	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			
25	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile 325 330 335			
	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			
35	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu 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			
50	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser 435 440 445			
	Pro Gly Lys 450			
55	<210> 118 <211> 450 <212> PRT <213> Secuencia artificial			
60	<220> <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 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			
	Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 275 280 285			
15	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg 290 295 300			
20	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys 305 310 315 320			
	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu 325 330 335			
25	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr 340 345 350			
30	Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu 355 360 365			
35	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			
40	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp 405 410 415			
45	Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His 420 425 430			
50	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu 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

ES 2 910 027 T3

	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly			
1	5	10		
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 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			
70	<210> 121			
	<211> 450			
	<212> PRT			
	<213> Secuencia artificial			
75	<220>			
	<223> Sintética - MAB20; IgG4 S228P de longitud completa			
80	<400> 121			

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 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	Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys			
	210	215	220	
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

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 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

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
 195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
 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

70 Leu Ser Pro Gly Lys
 450

75 <210> 123
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

80 <220>
 <223> Sintética - MAB21; IgG4 S228P de longitud completa

85 <400> 123

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

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> 124
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Sintética - MAB21; IgG1 de longitud completa

<400> 124

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	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Met	Gly	Ala	Thr	Ser	Tyr	Thr	Gln	Lys	Phe
		50				55						60				
20	Arg	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	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 2910 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

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335

30 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350

35 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

40 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400

45 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

50 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

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

65

ES 2 910 027 T3

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

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
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética - Kappa; Constante

35 <400> 126

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

40 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30

45 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45

50 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

55 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80

60 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

65 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

10 <210> 128
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <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

5 <210> 131
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Sintética - CDR-H3
 15 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es Ser o Gly
 <400> 131
 20 <210> 132
 1 5 10 15
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Sintética - CDR-H2
 30 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Ser o Ala
 35 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es Ser o Gly
 <400> 132
 40 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Xaa Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Xaa
 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
 5 <400> 133
 Gly Ser Ile Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Tyr Trp Gly
 1 5 10
 10 <210> 134
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Sintética - CDR-H3
 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es Phe o Leu
 20 <400> 134
 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Xaa Asp Ile
 25 1 5 10
 <210> 135
 <211> 17
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <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
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <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

40 <400> 137

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

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
5	Ala Phe Leu Ala Thr Ala Ile Gly Ala Thr Ala Gly Thr Ile Asp Thr	
	20	25
10	Lys Arg Asn Ile Ser Ala Glu Glu 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	
	Glu Trp Asn Leu Arg Ser Leu Ser Ser Pro Gly Ser Pro Val Gln Thr	
	195	200
	205	
60	Gln Thr Ala Pro Ala Gly Pro Cys Gly Glu Gln Ala Glu Asp Asp Tyr	
	210	215
	220	
65	Ala Asp Pro Gln Glu Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Glu	
	225	230
	235	240
70	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 químico, 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.

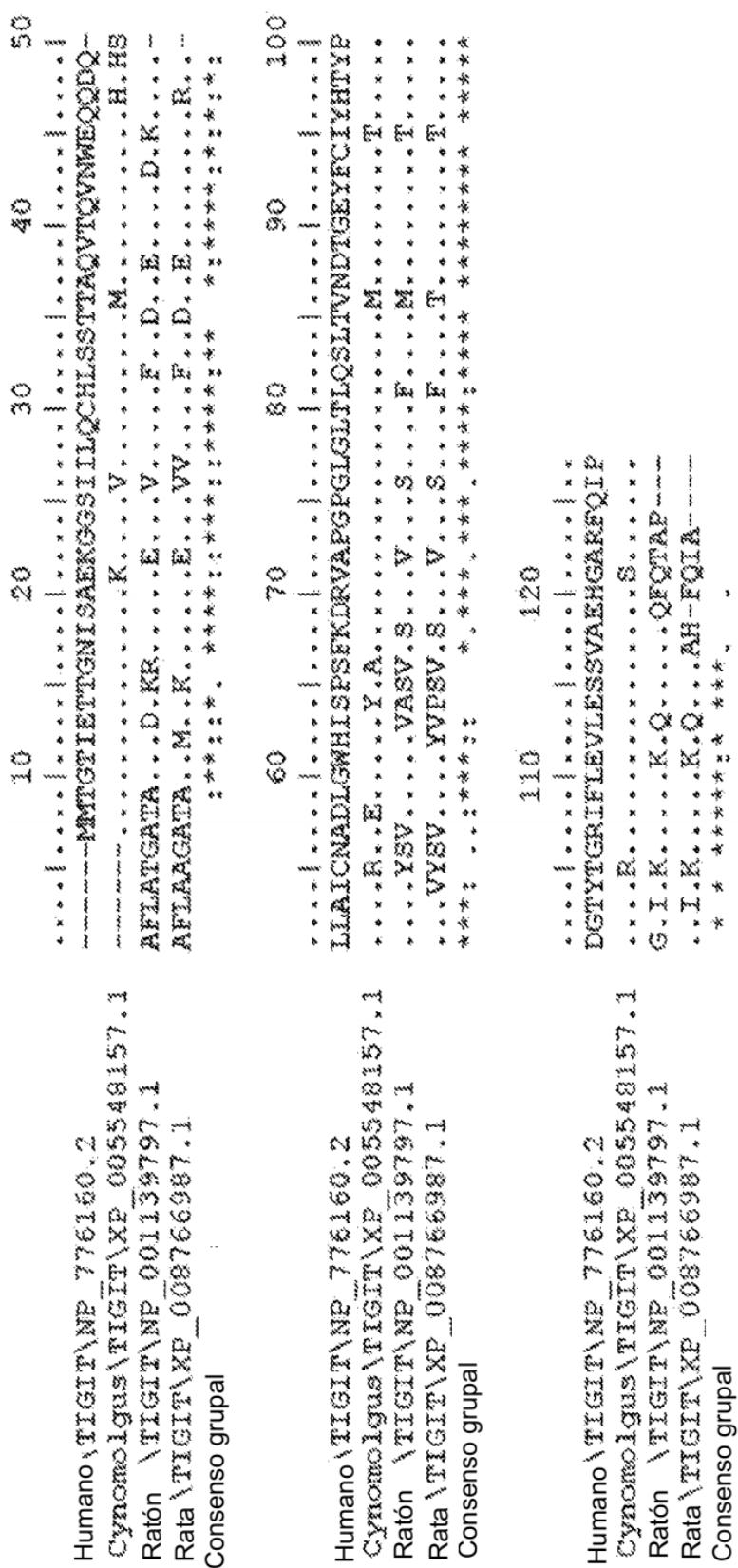


Figura 1A

Humano \PVRL4\ECDFQ96NY8	-----GELETSVVVTVLQDARKLECFYRGDSGEOVCGQVAAWRYDAGEQDLALLHSKIGL
Humano \TIGIT\ECDFNP_776160_2	MNTCTIETTGNNISAEKGESSKLIQCHLSS-TTAQV7QVNWEQQ-----DGULLAQNADLGW
Consenso grupal	* : * : * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * .
Humano \PVRL4\ECDFQ96NY8	BVSPAYEGRVIEQPPPPRNPLDGSVLLRNAQADEGEYECCRVSSTEPAGSFQARILRVLVP
Humano \TIGIT\ECDFNP_776160_2	ATSPSEFKDRVAPGPGLG-----LTLQSITVNDTGEYECTIYHTPDGTYTGRIFLEVLS
Consenso grupal	* ; * ; * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * .
Humano \PVRL4\ECDFQ96NY8	PLPSLNFGPALEEQQCILTLAASCTAEGSPAFAFSVTWDTTEVKGTSSRSFEKHRSAAVTSEE
Humano \TIGIT\ECDFNP_776160_2	SVAENGCARFOIP-----
Consenso grupal	: .
Humano \PVRL4\ECDFQ96NY8	HIVPSPRSMMNGQPLTCVYVSHPSHLHQPORTTHLHVSPFLAEASVYRGLEDTNLWHITGREGAMI.
Humano \TIGIT\ECDFNP_776160_2	
Consenso grupal	
Humano \PVRL4\ECDFQ96NY8	KCLSEGQPPPSYNWTRLDGPLPSGVYVDLGEPPLTENSGIYVCHVSNEFSSRDQV
Humano \TIGIT\ECDFNP_776160_2	
Consenso grupal	
Humano \PVRL4\ECDFQ96NY8	TVDVLDPQEDSGKQVDLVSAS
Humano \TIGIT\ECDFNP_776160_2	
Consenso grupal	

Figura 1B

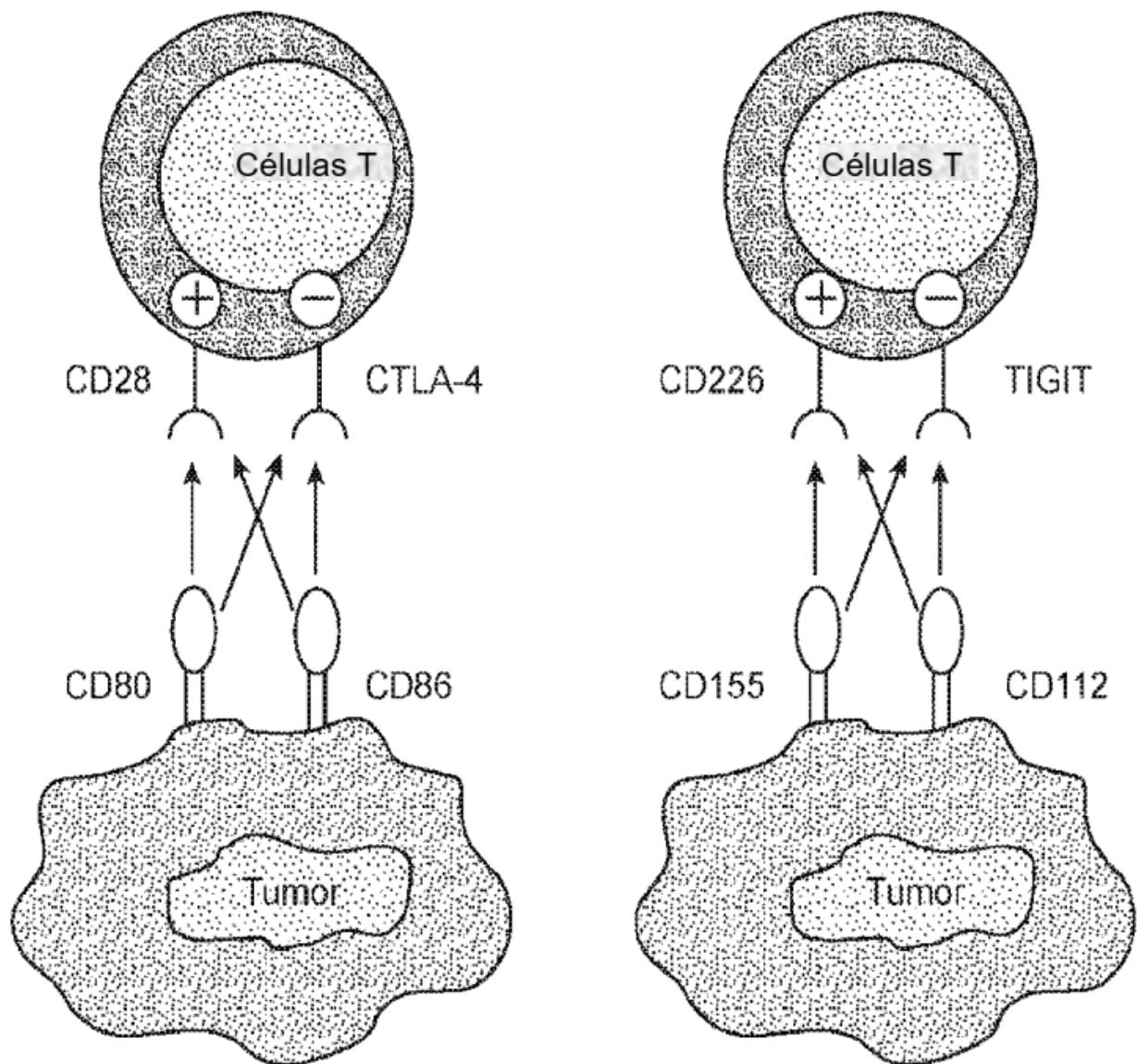


Figura 2

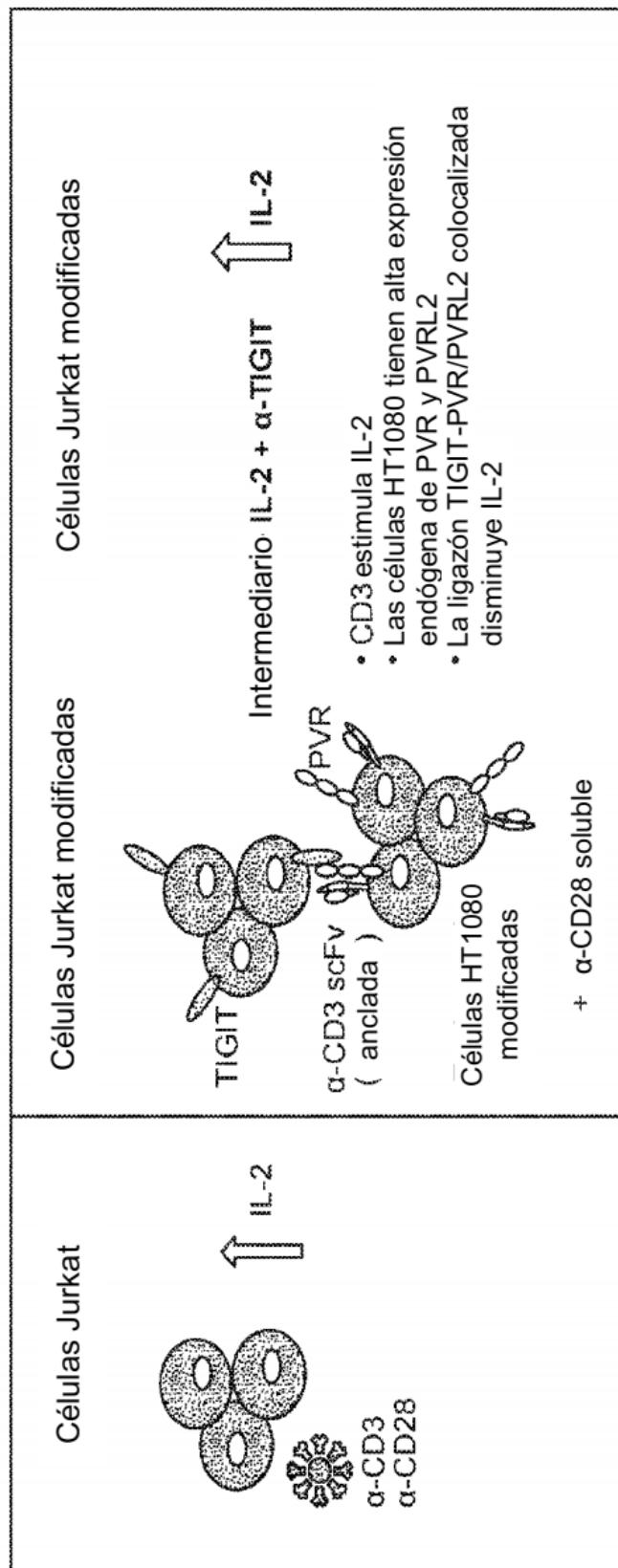


Figura 3

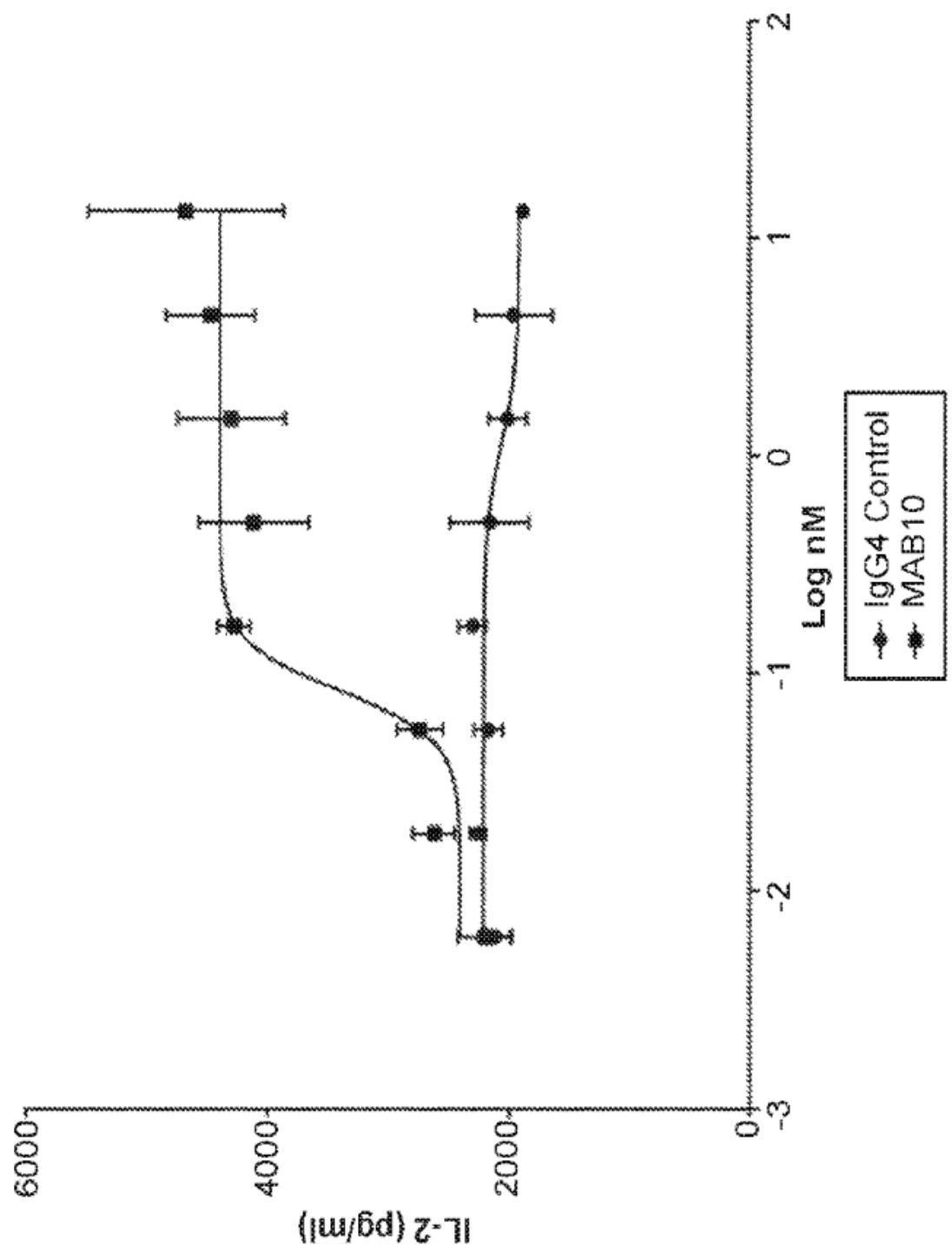


Figura 4A

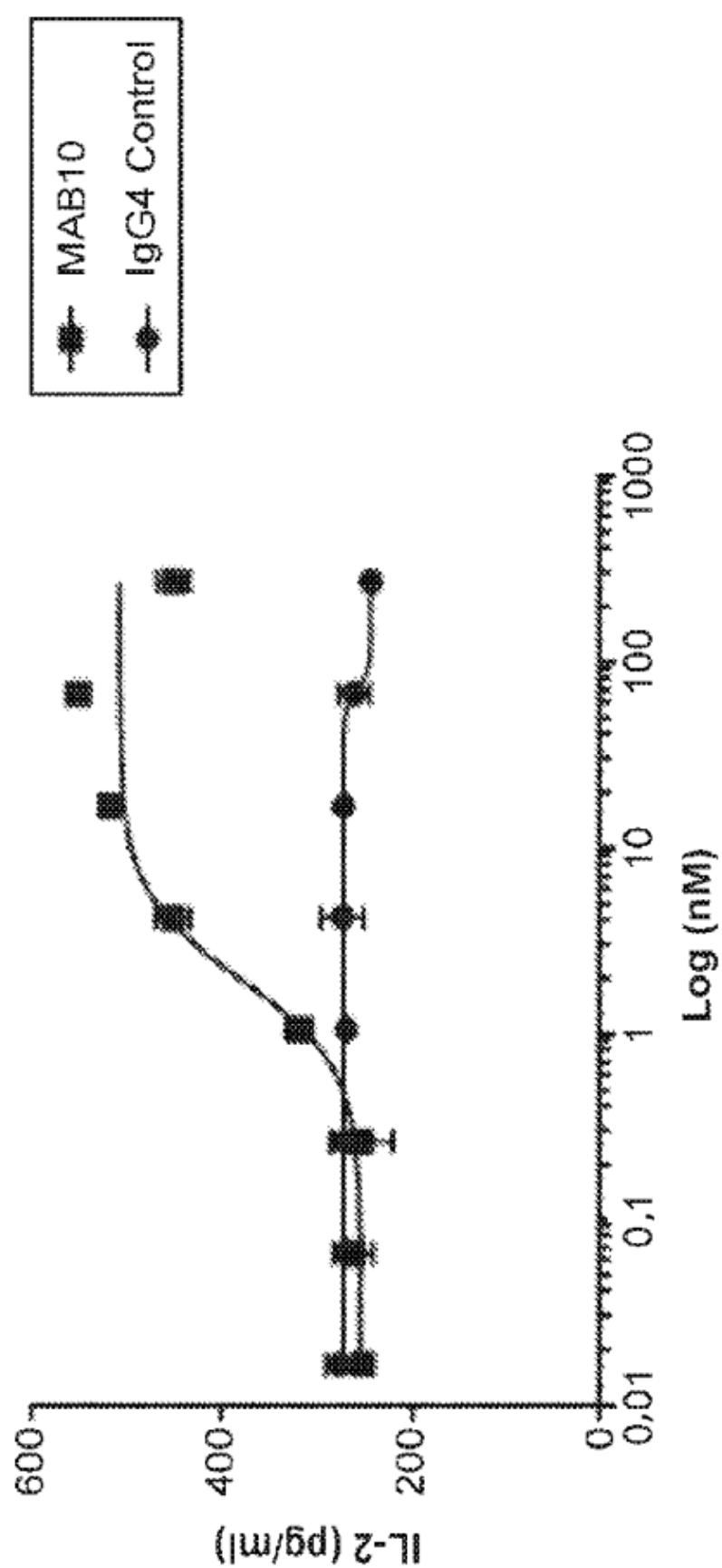


Figura 4B

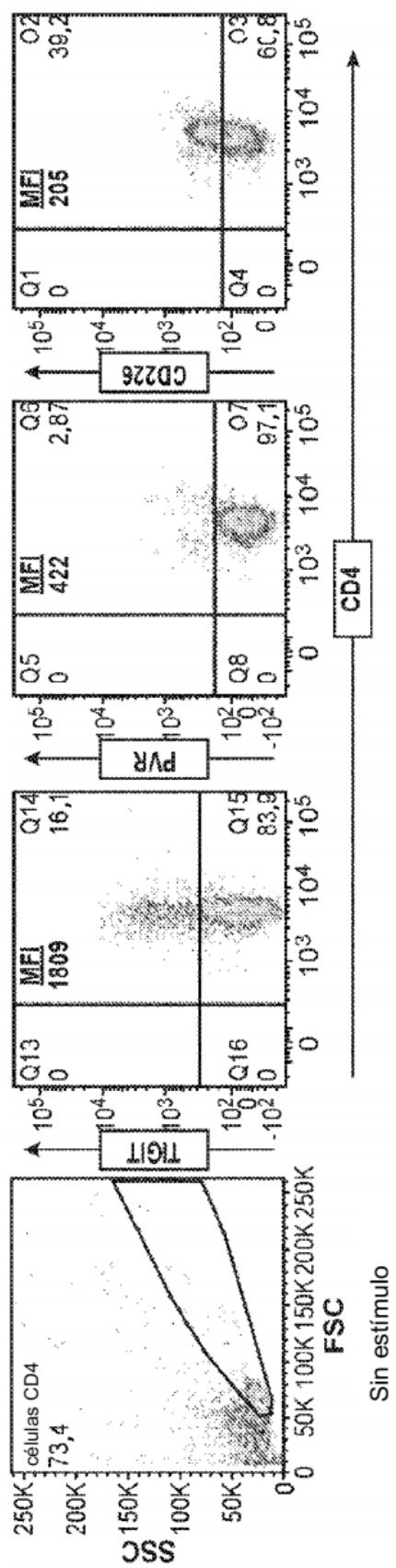


Figura 5A

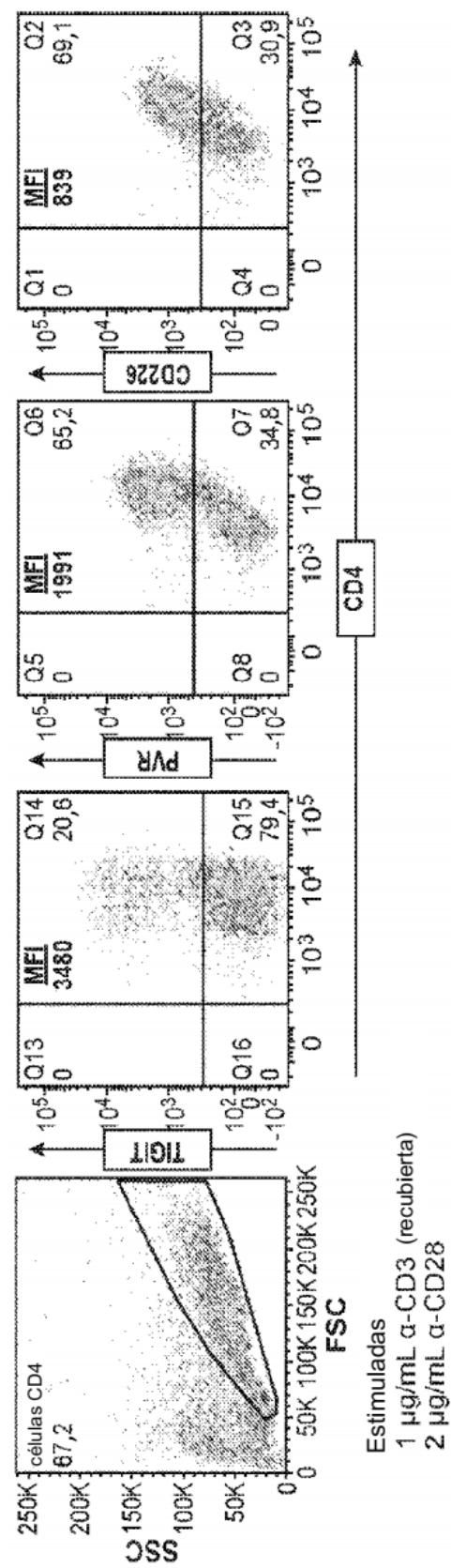


Figura 5B

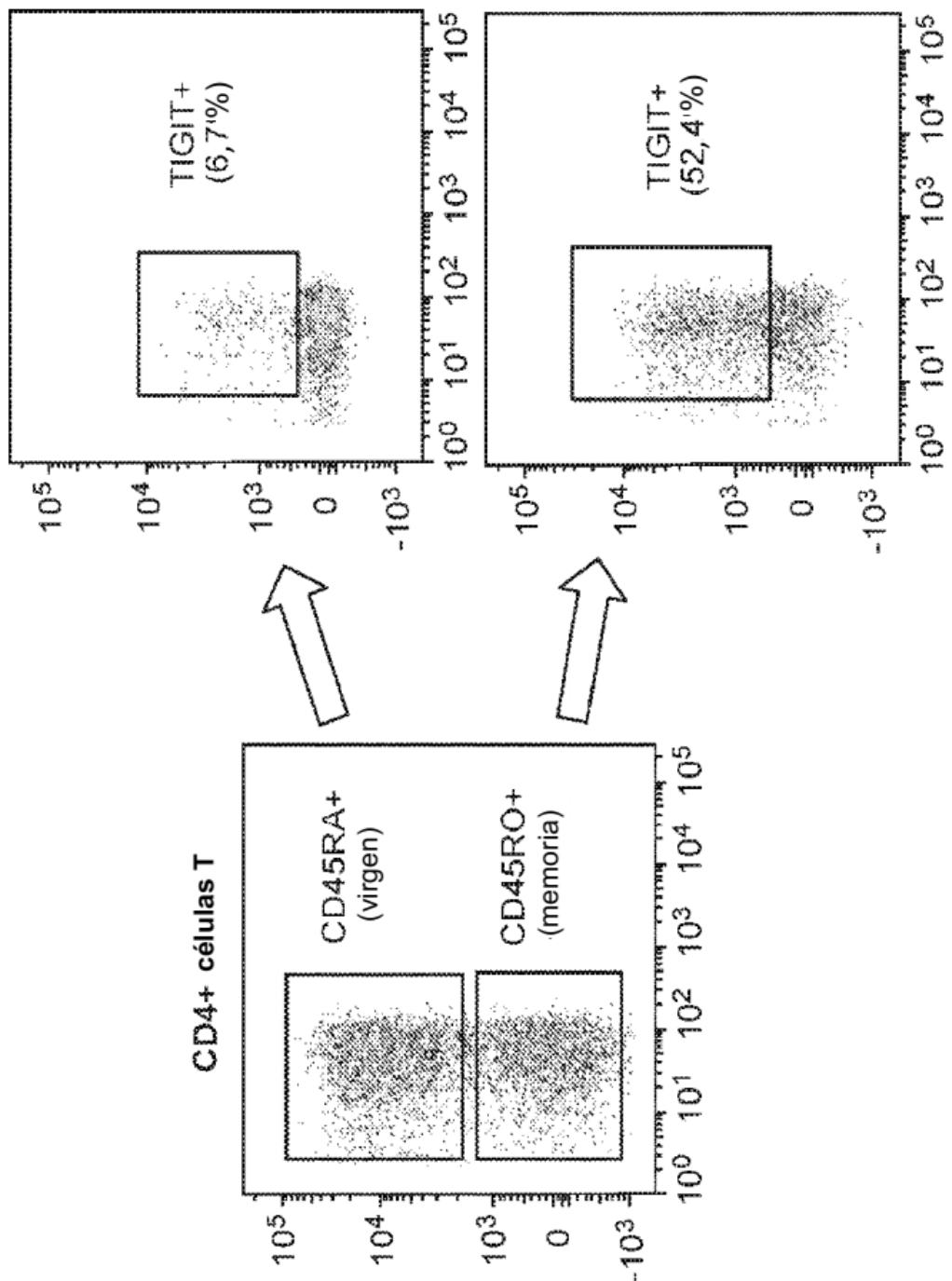


Figura 5C

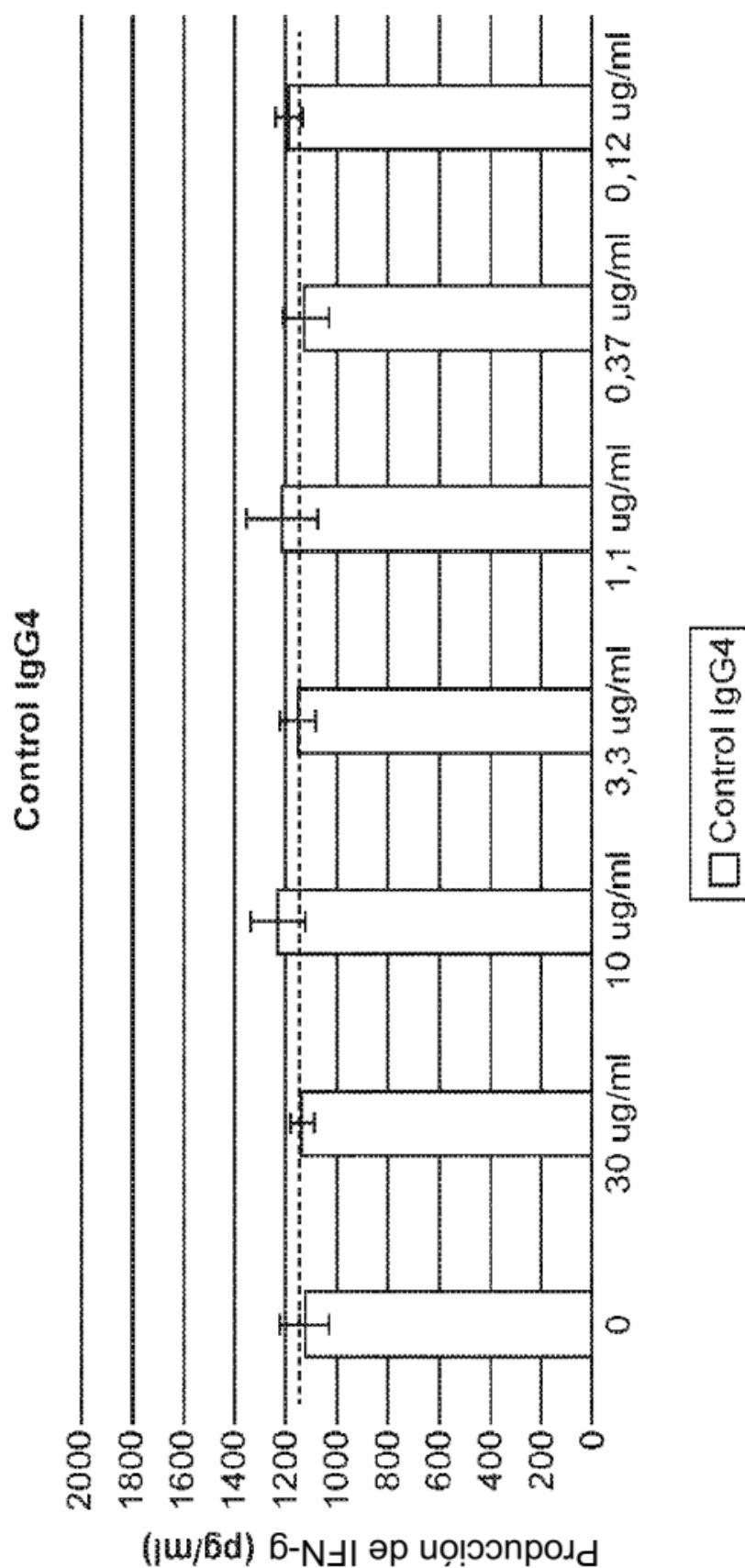


Figura 6A

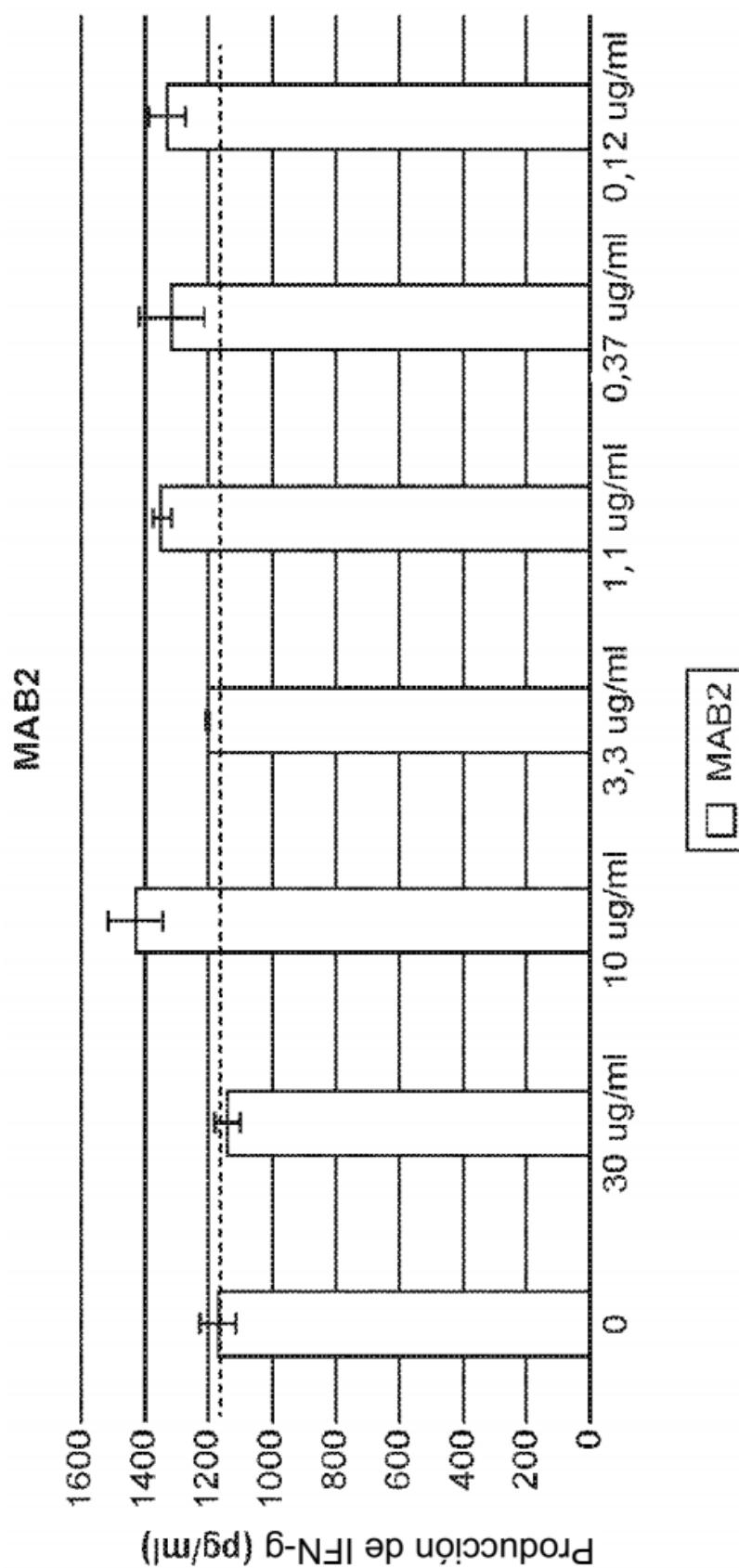


Figura 6B

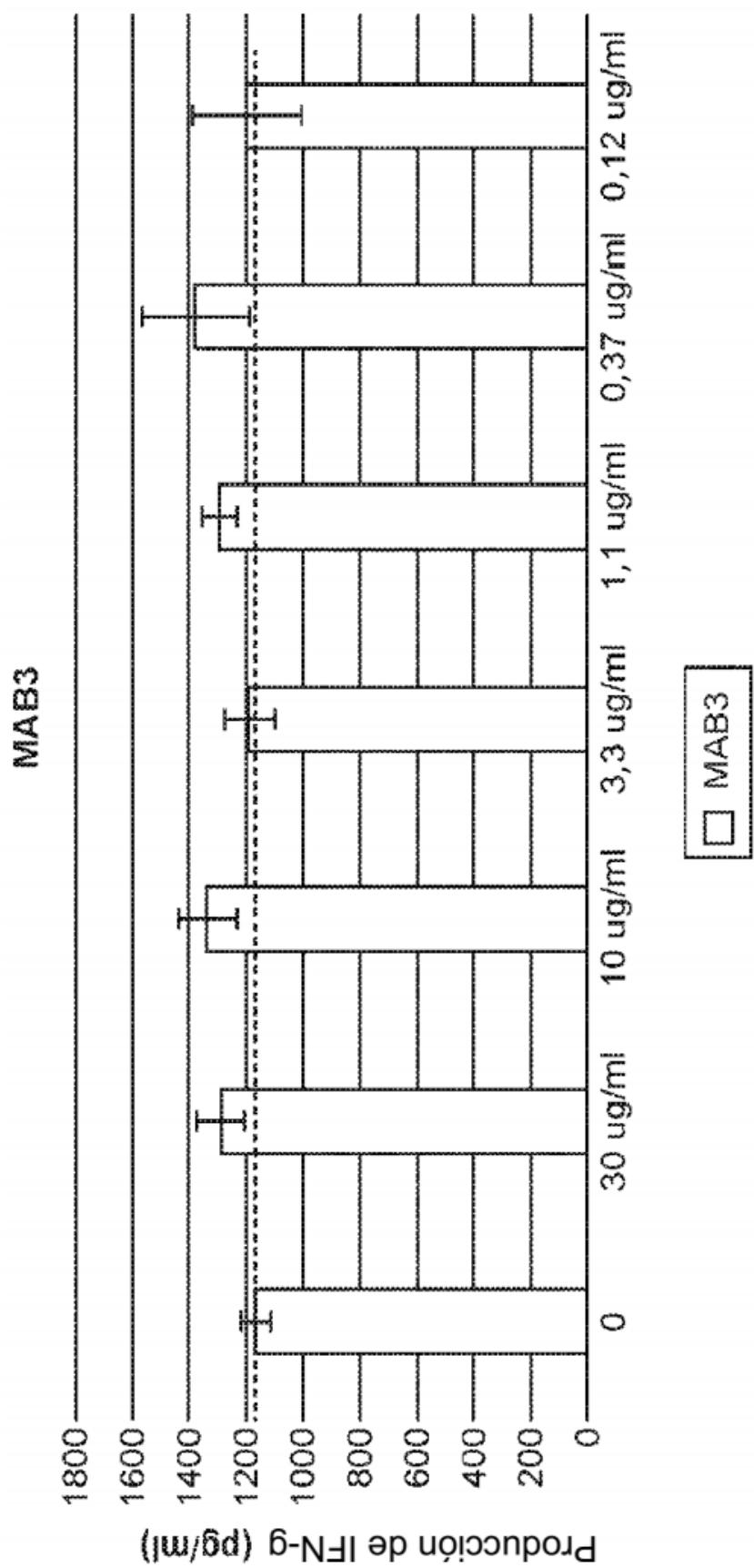


Figura 6C

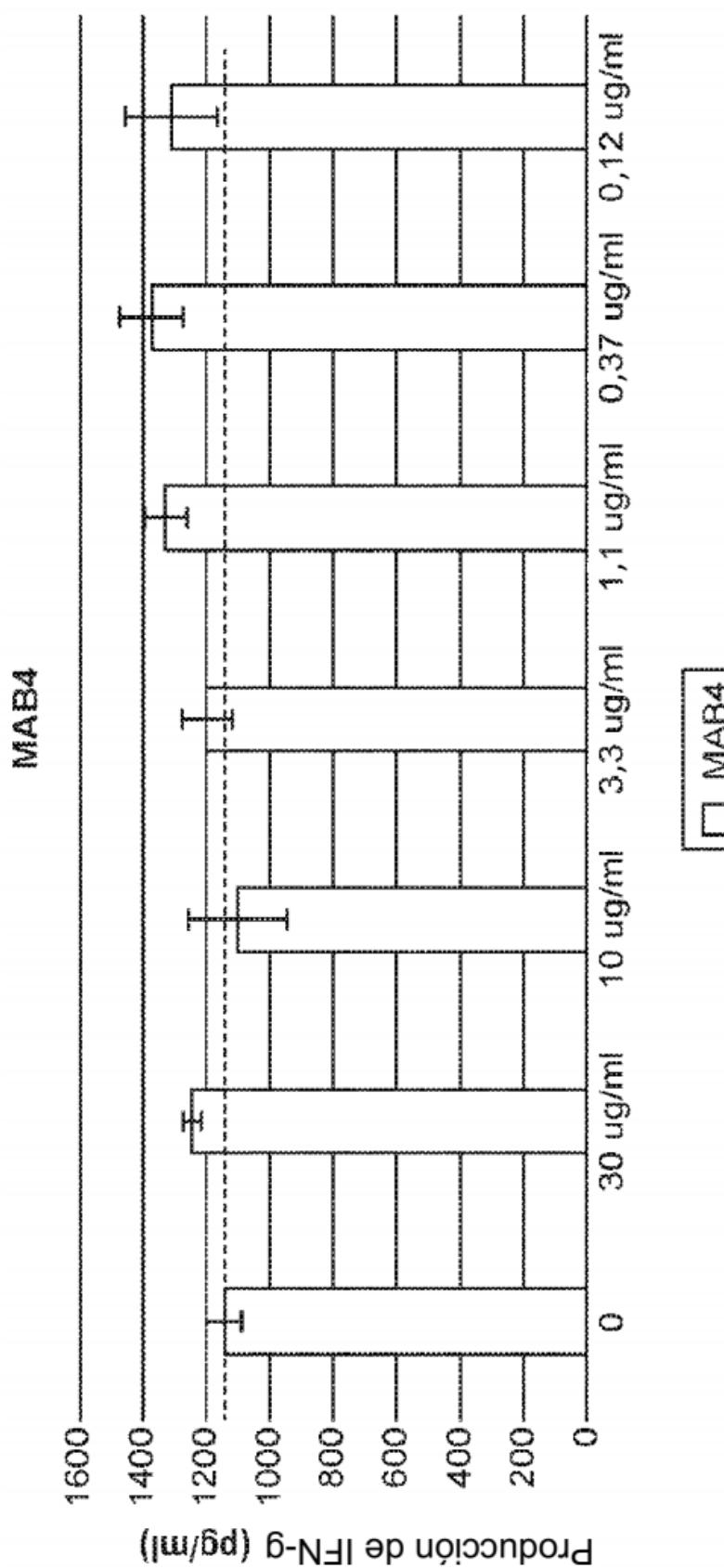


Figura 6D

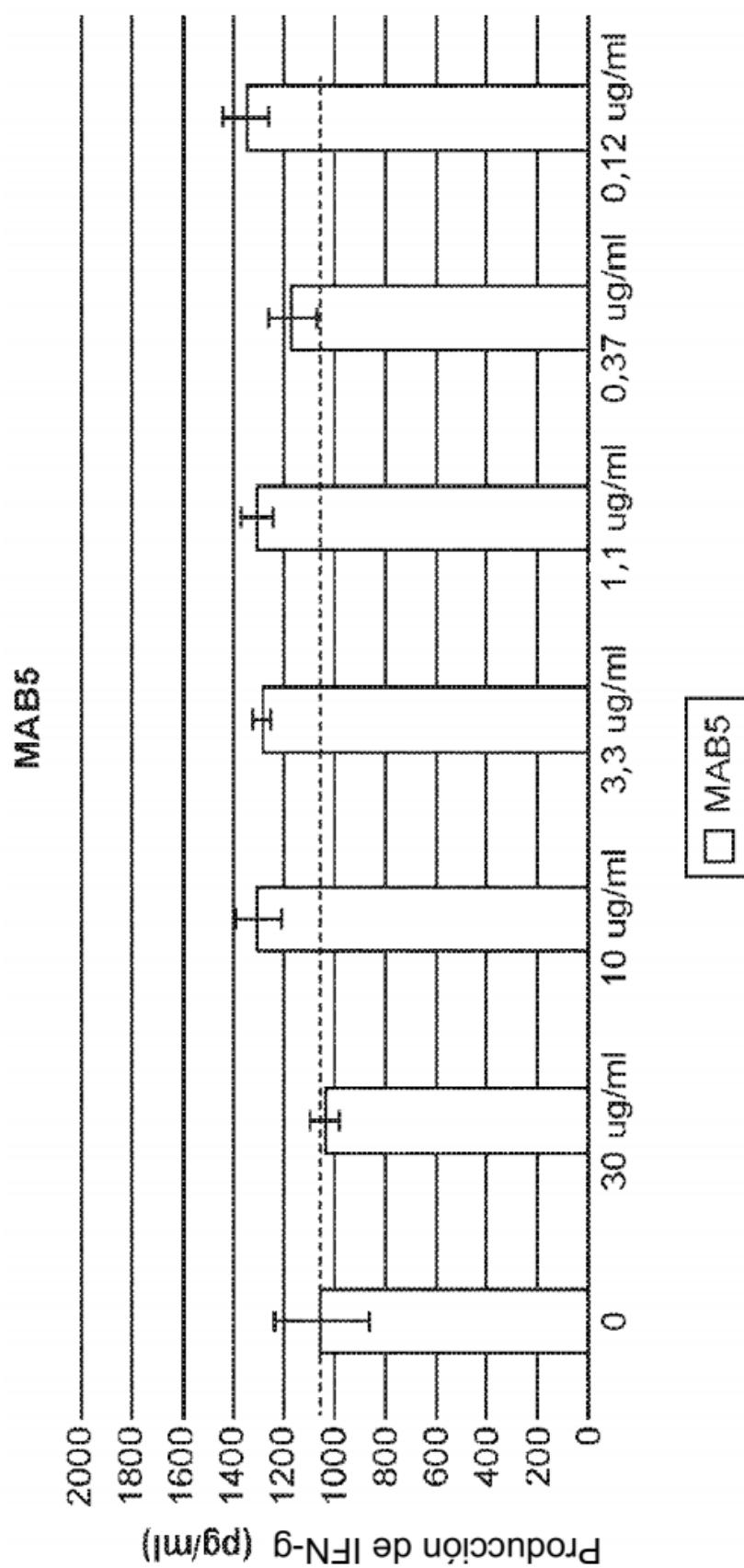


Figura 6E

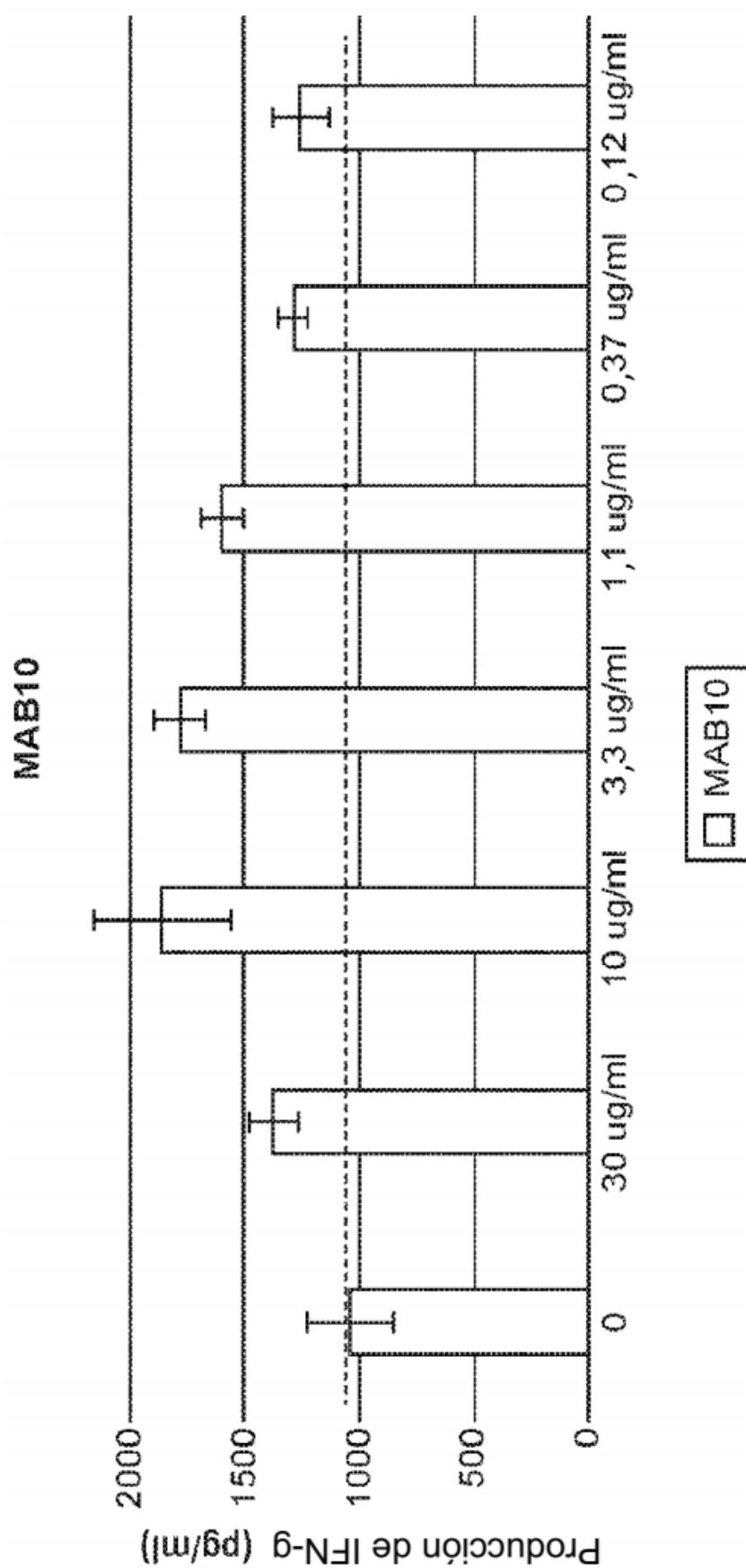


Figura 6F

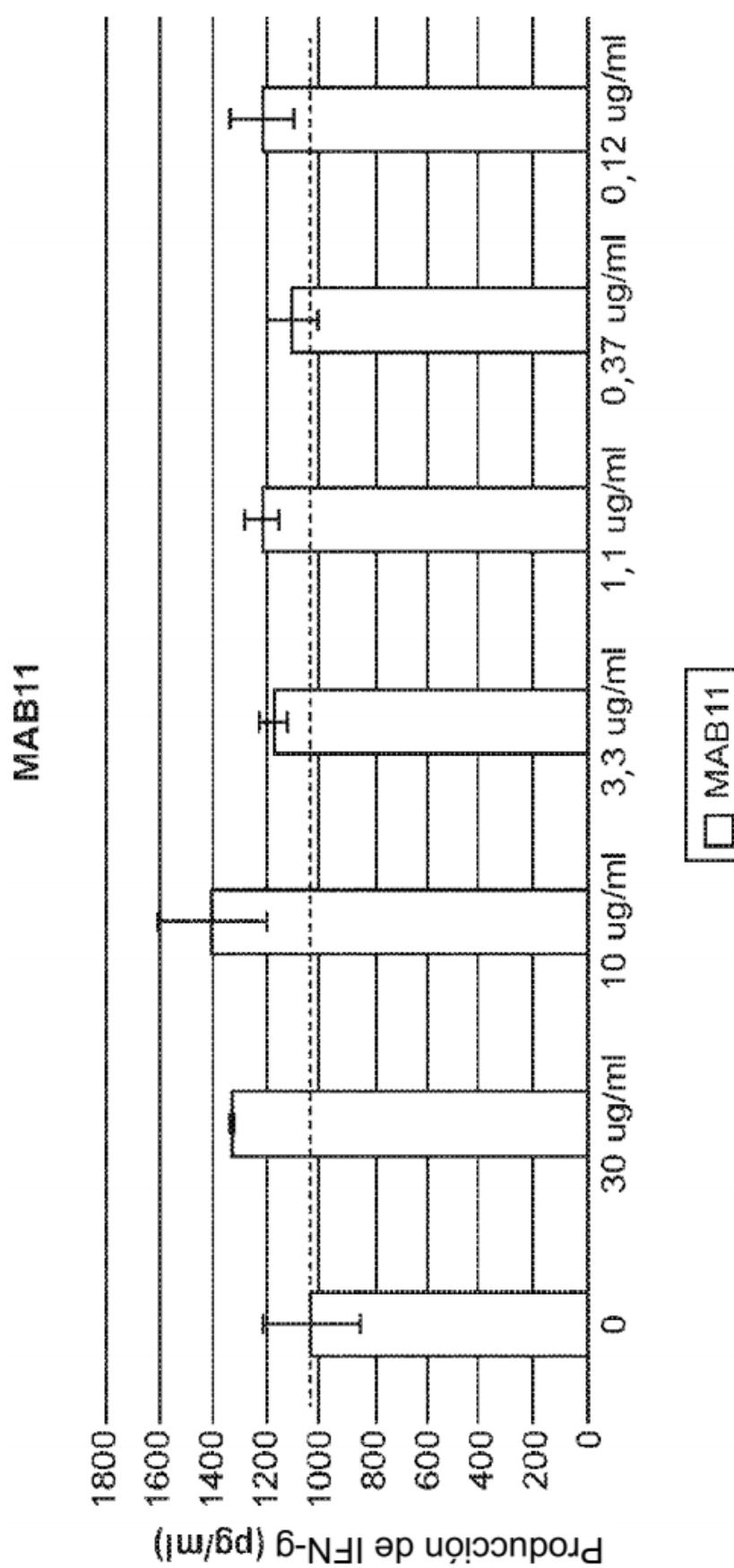


Figura 6G

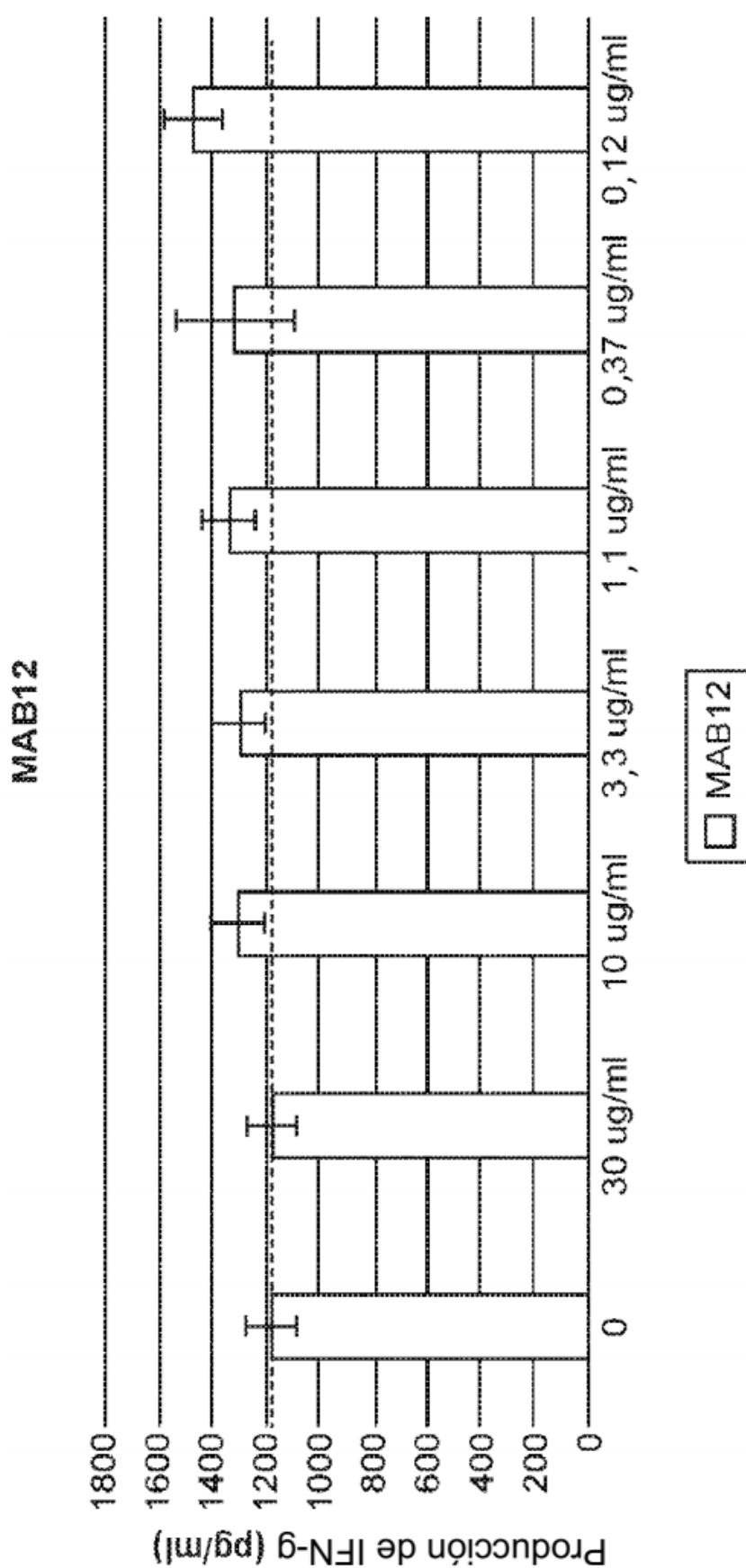


Figura 6H

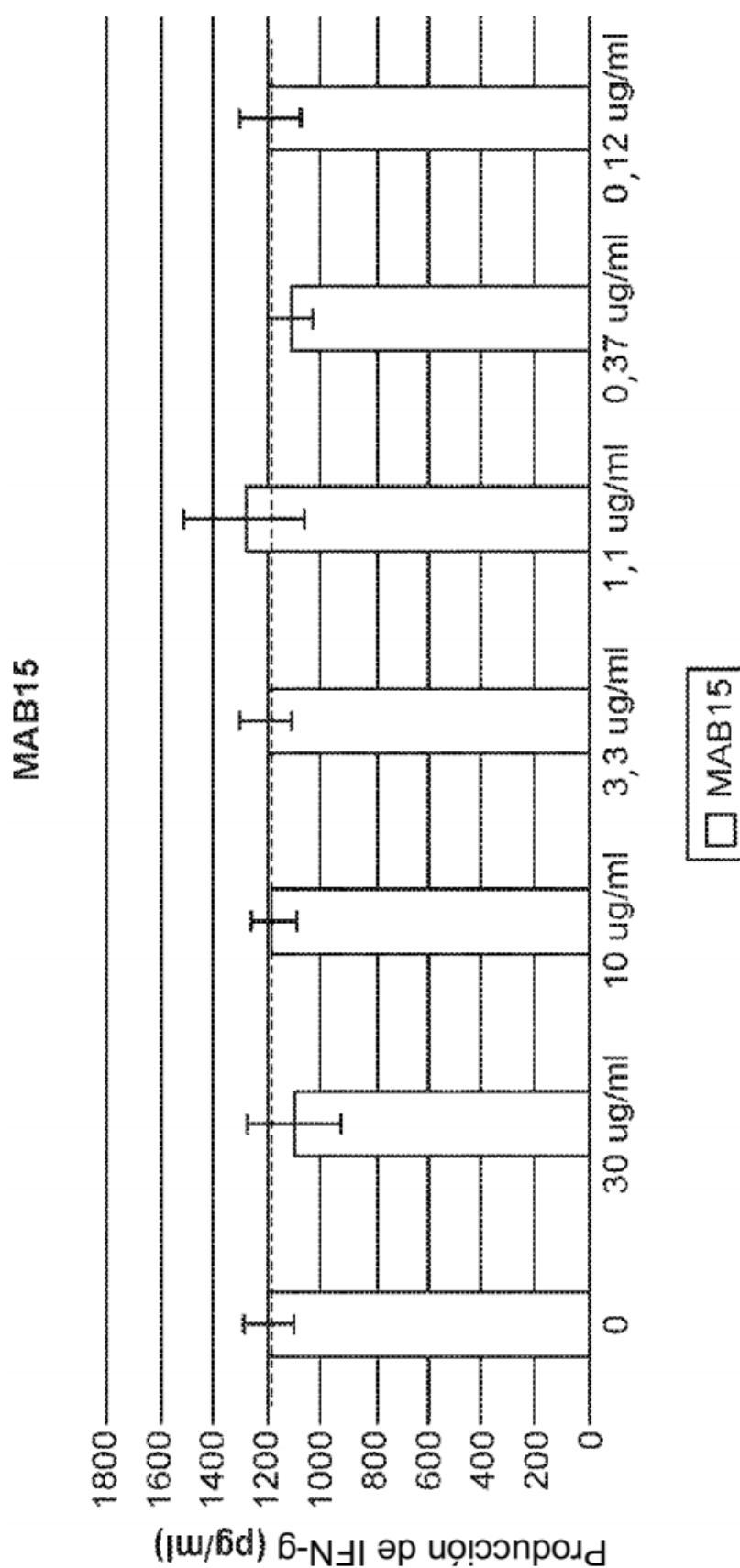


Figura 61

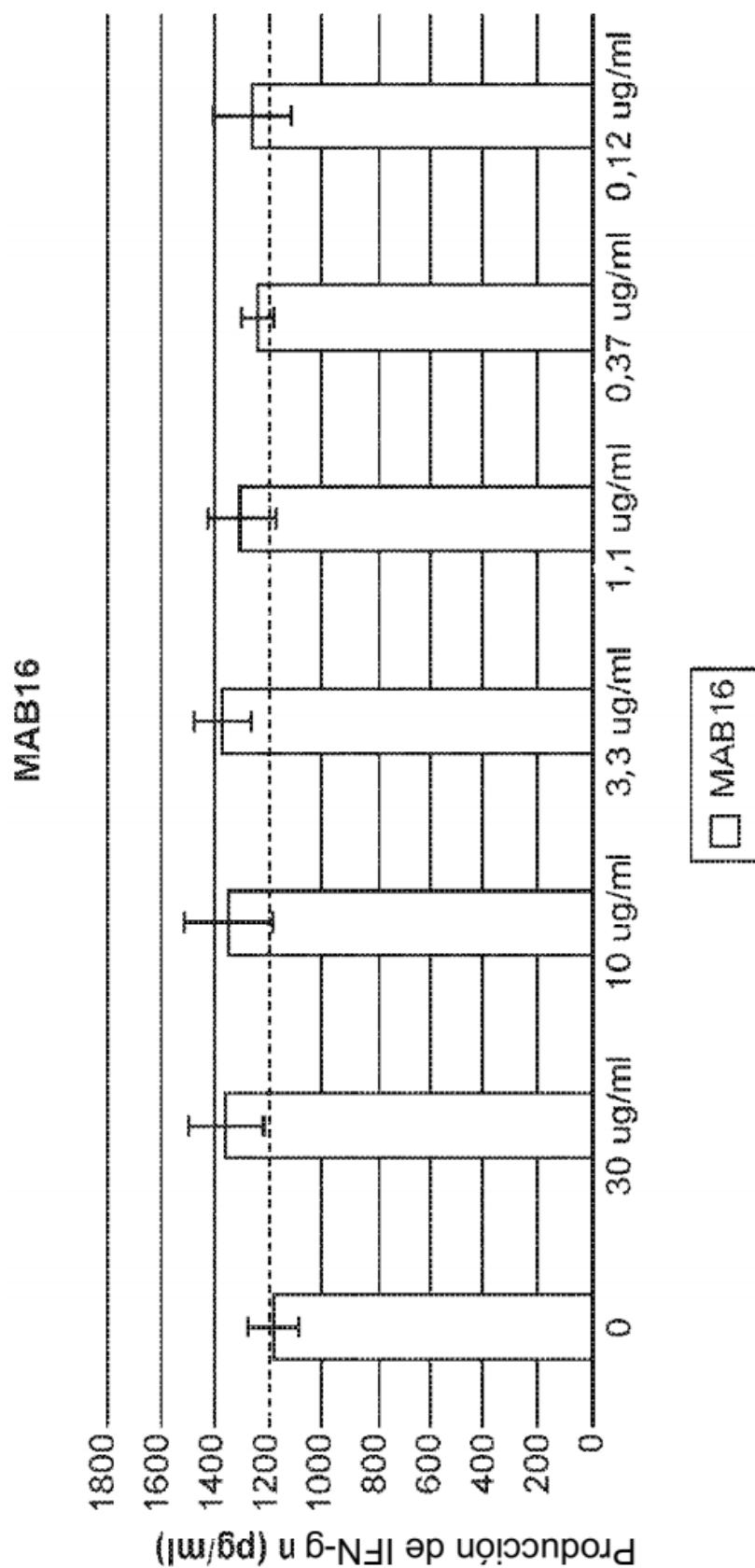


Figura 6J

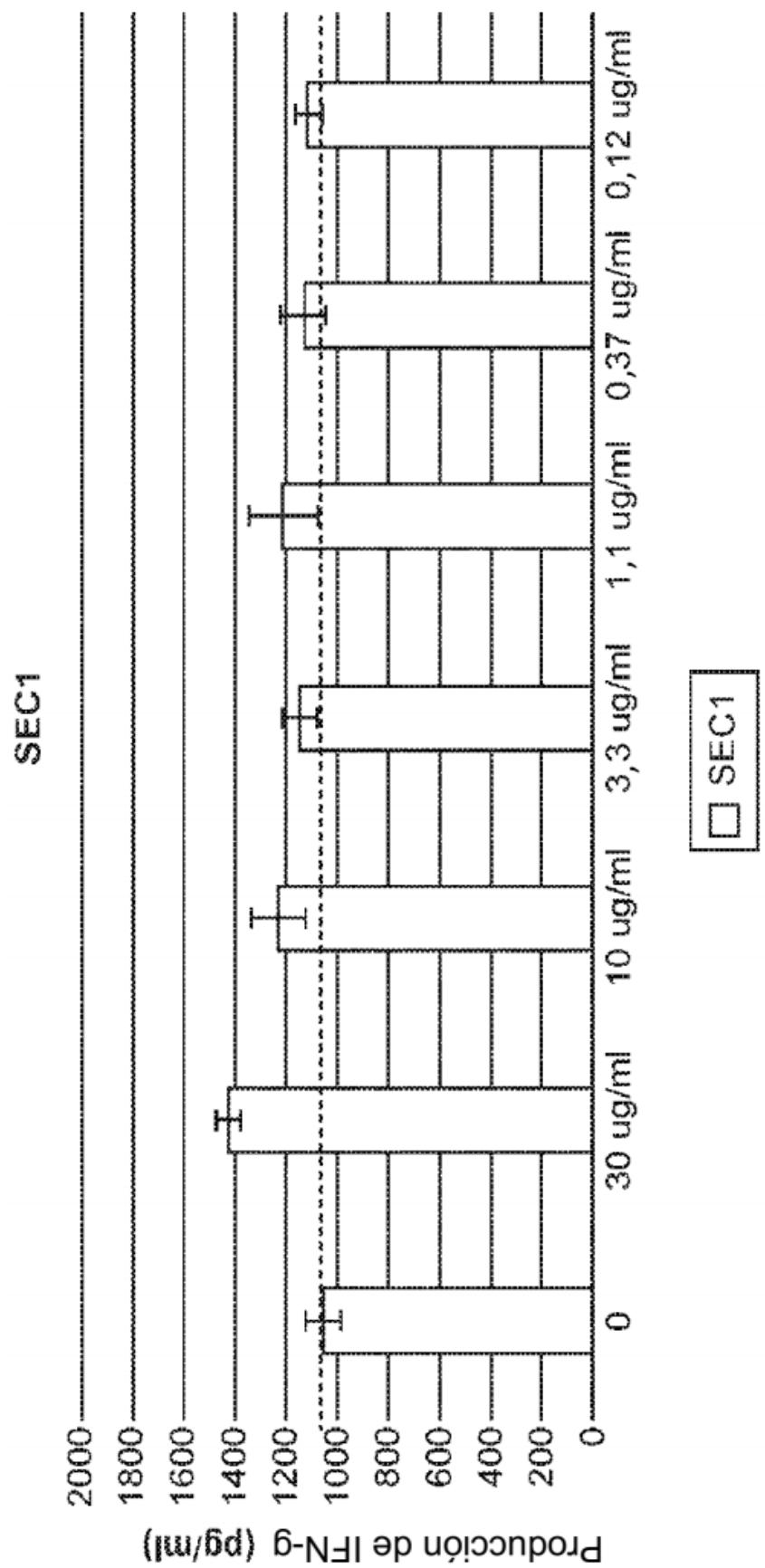


Figura 6K

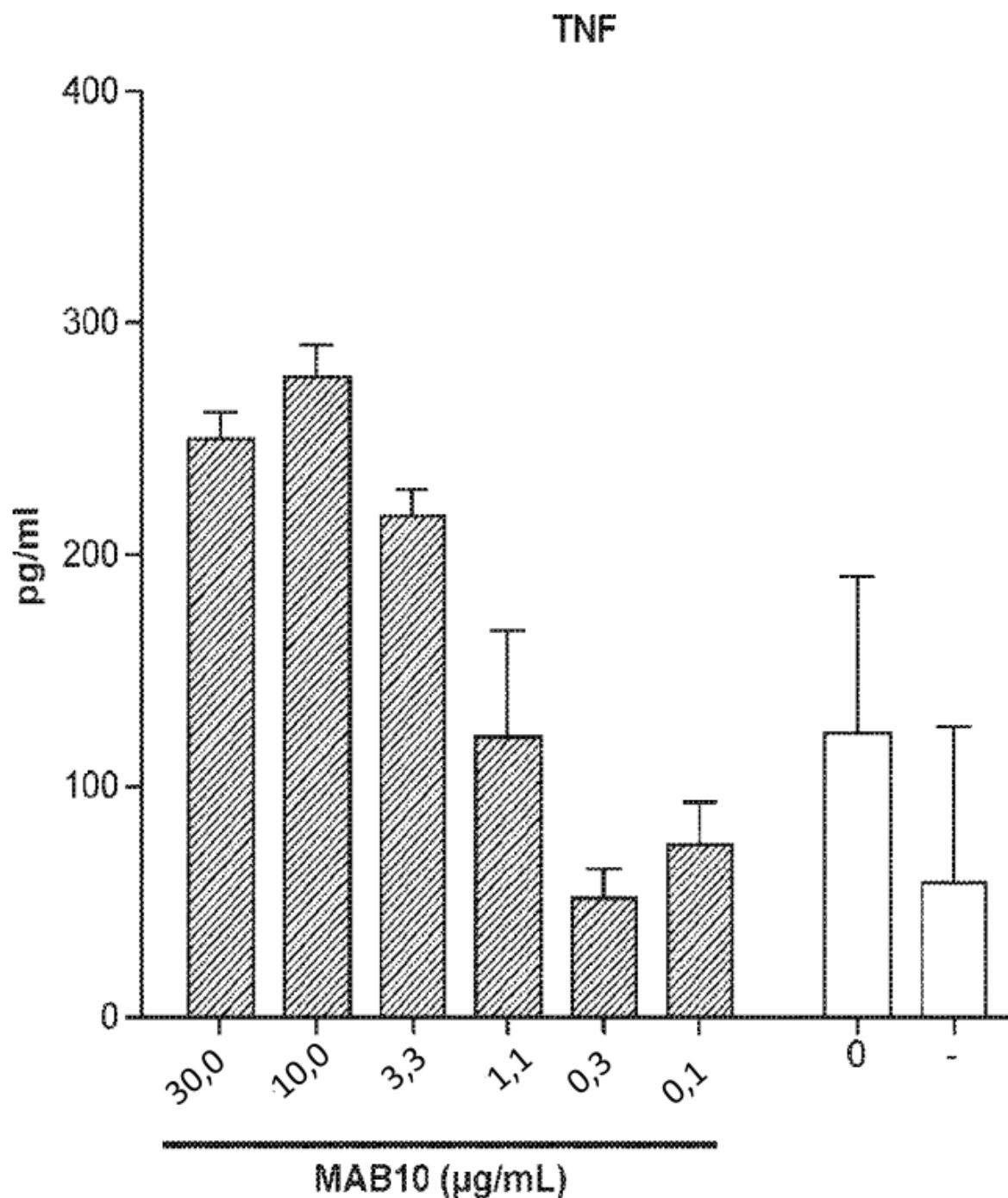


Figura 6L

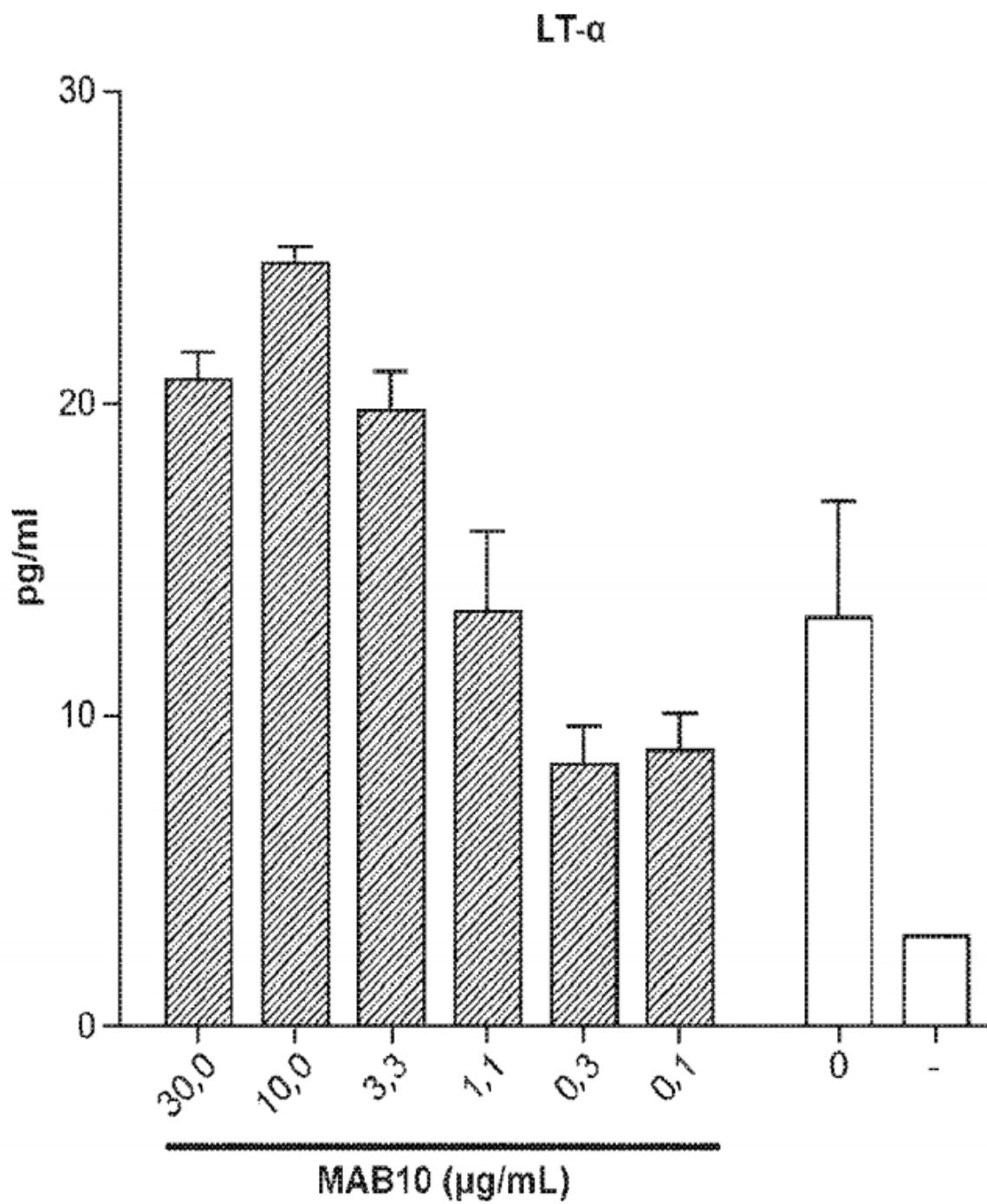


Figura 6M

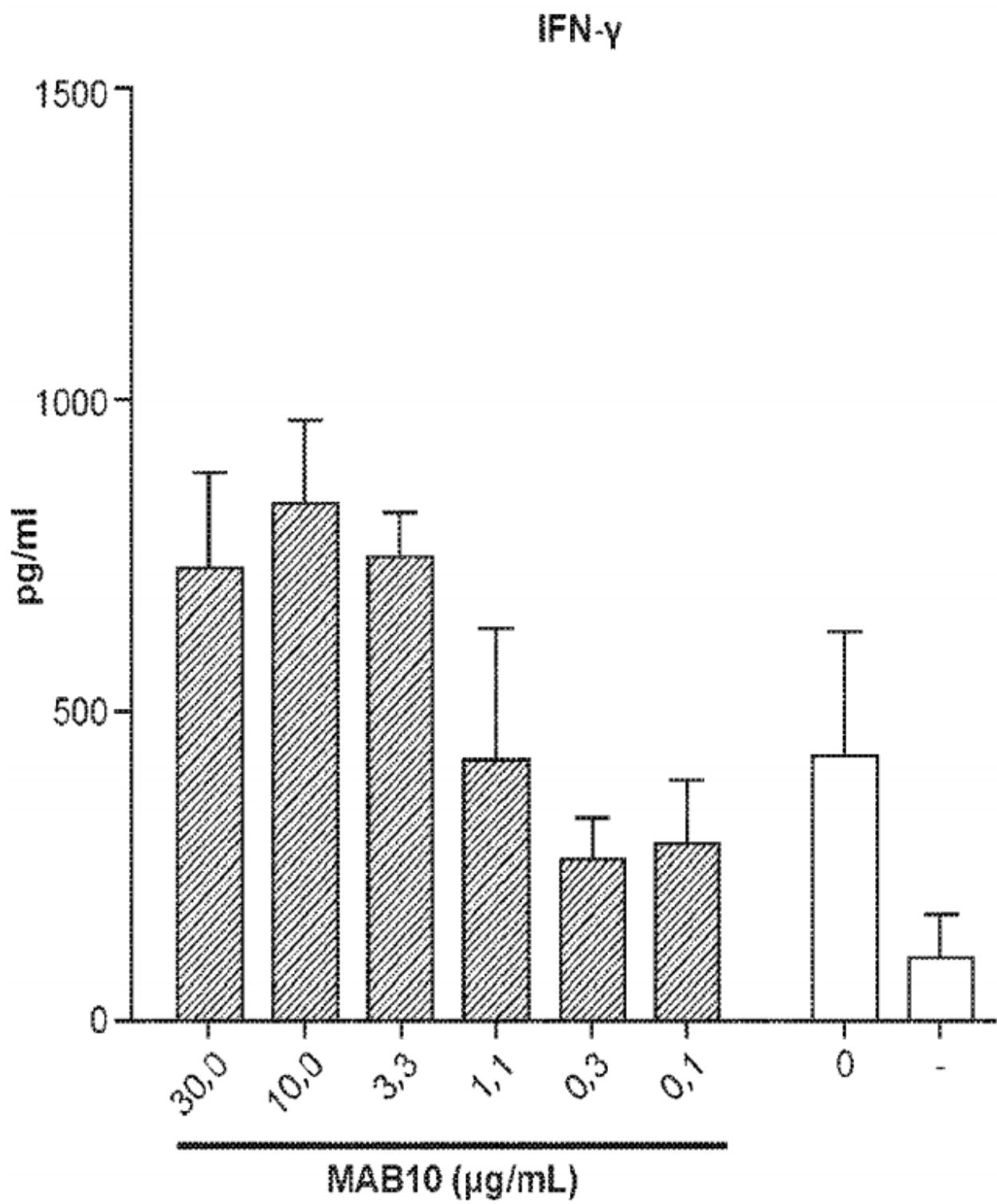


Figura 6N

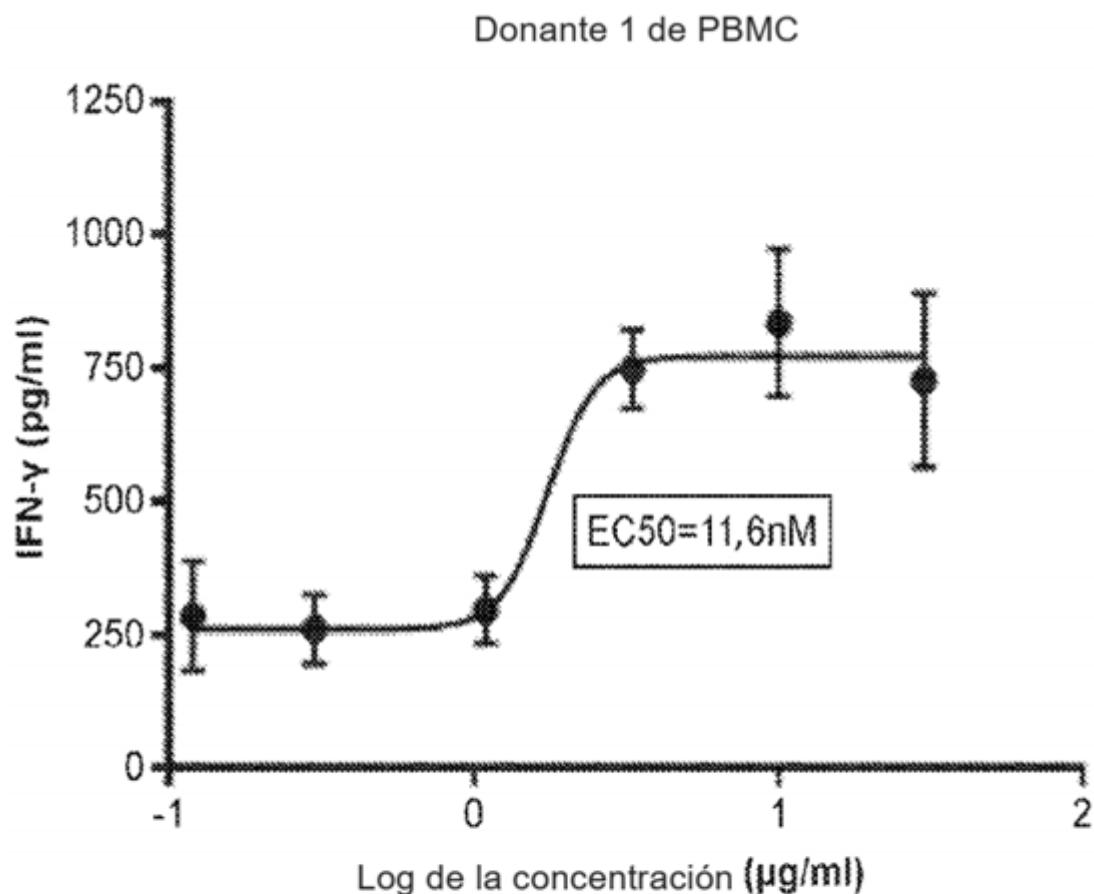


Figura 6O

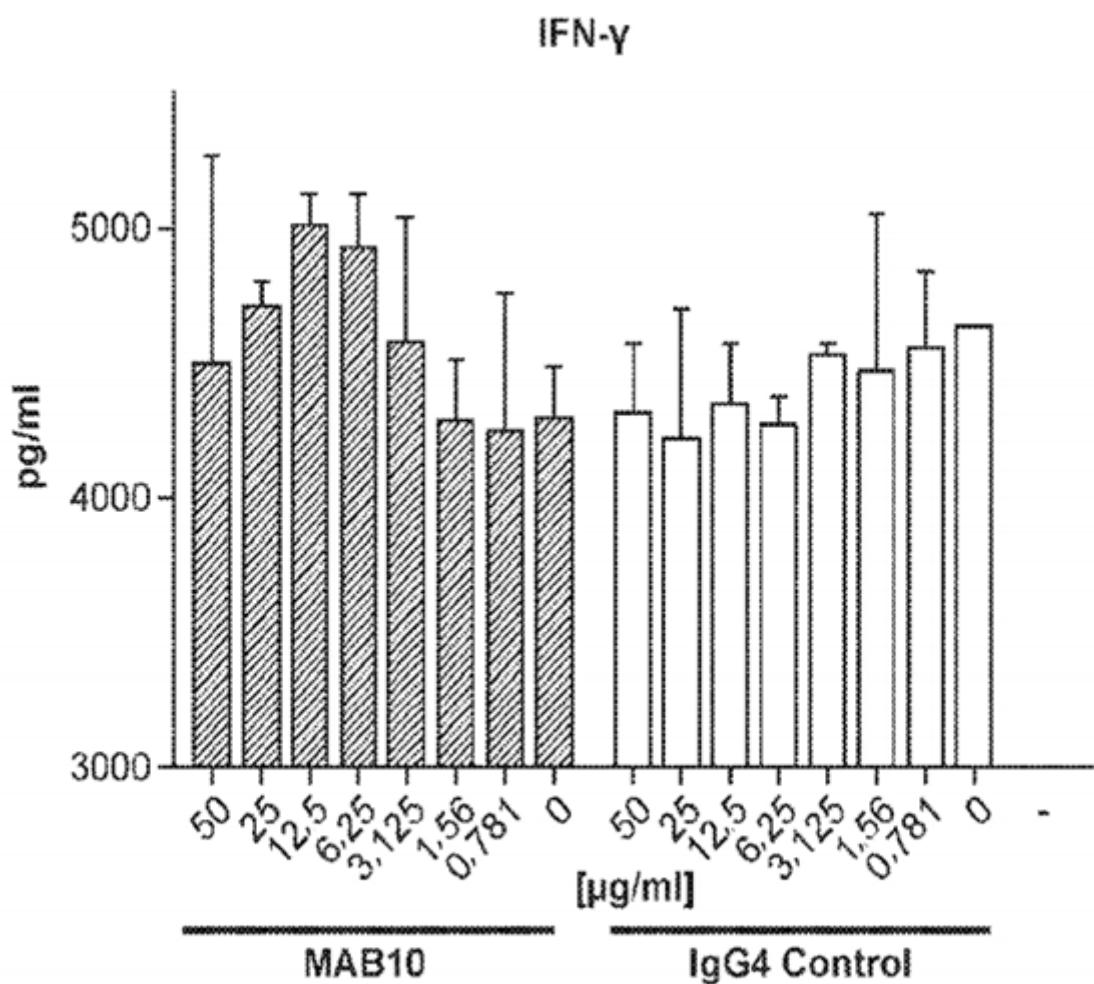


Figura 7A

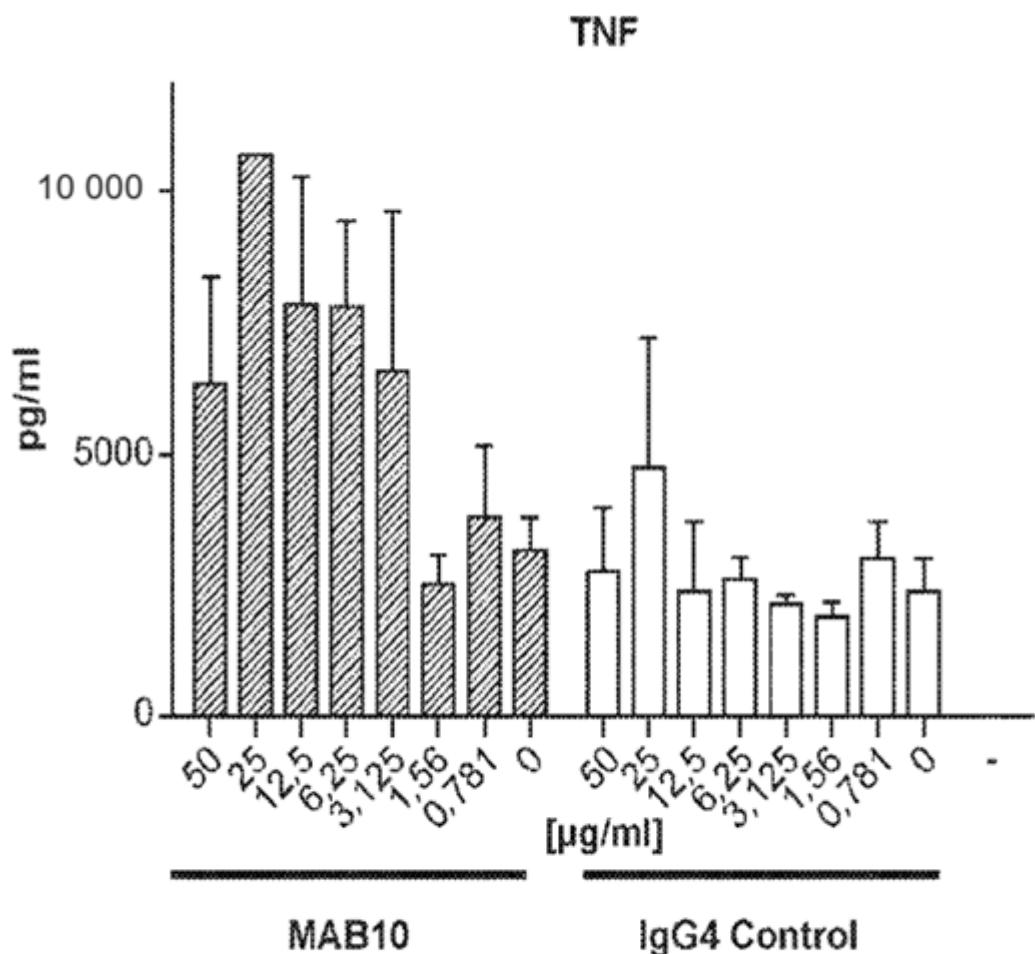


Figura 7B

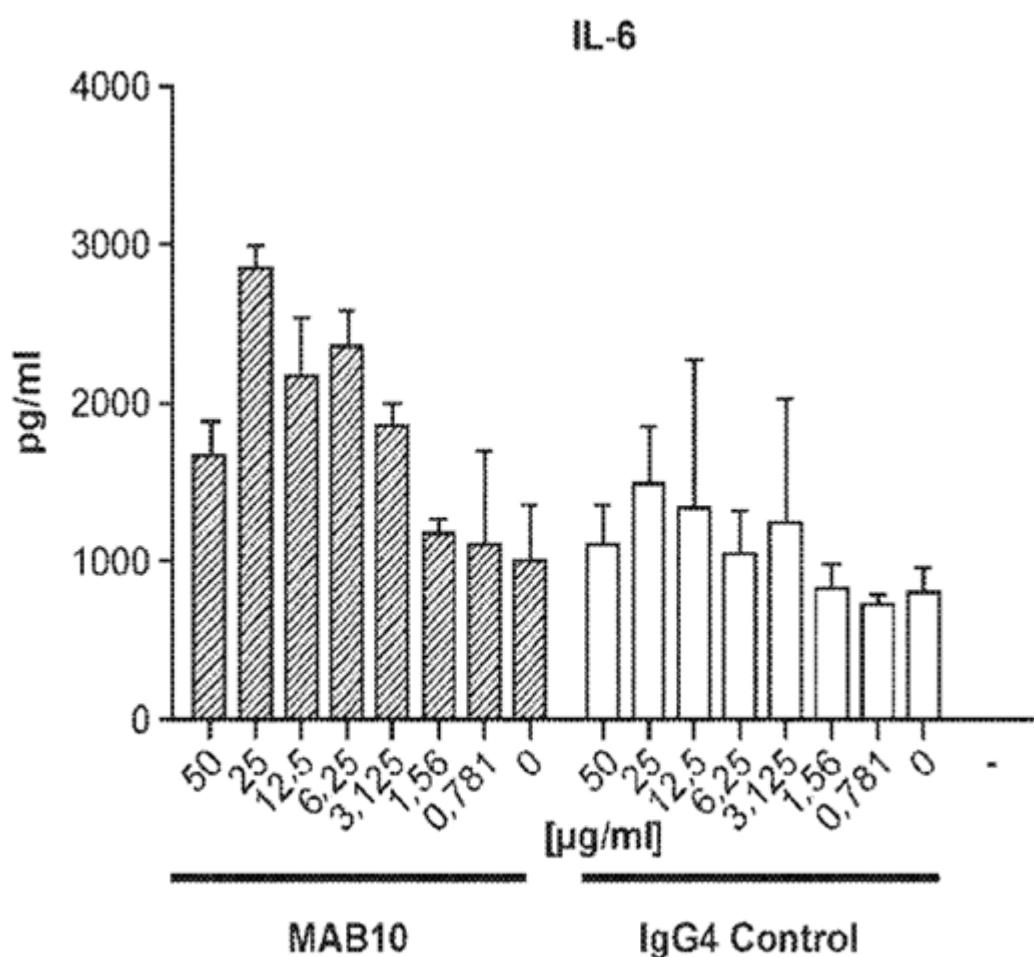


Figura 7C

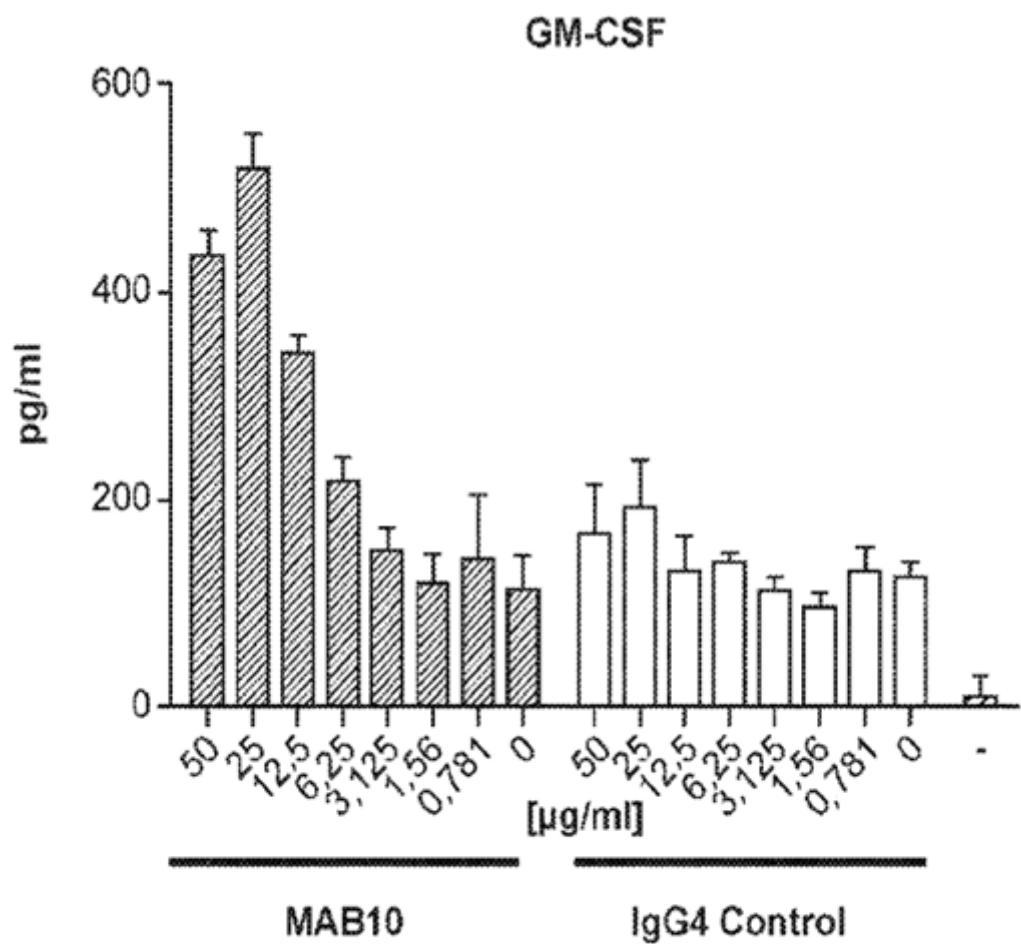


Figura 7D

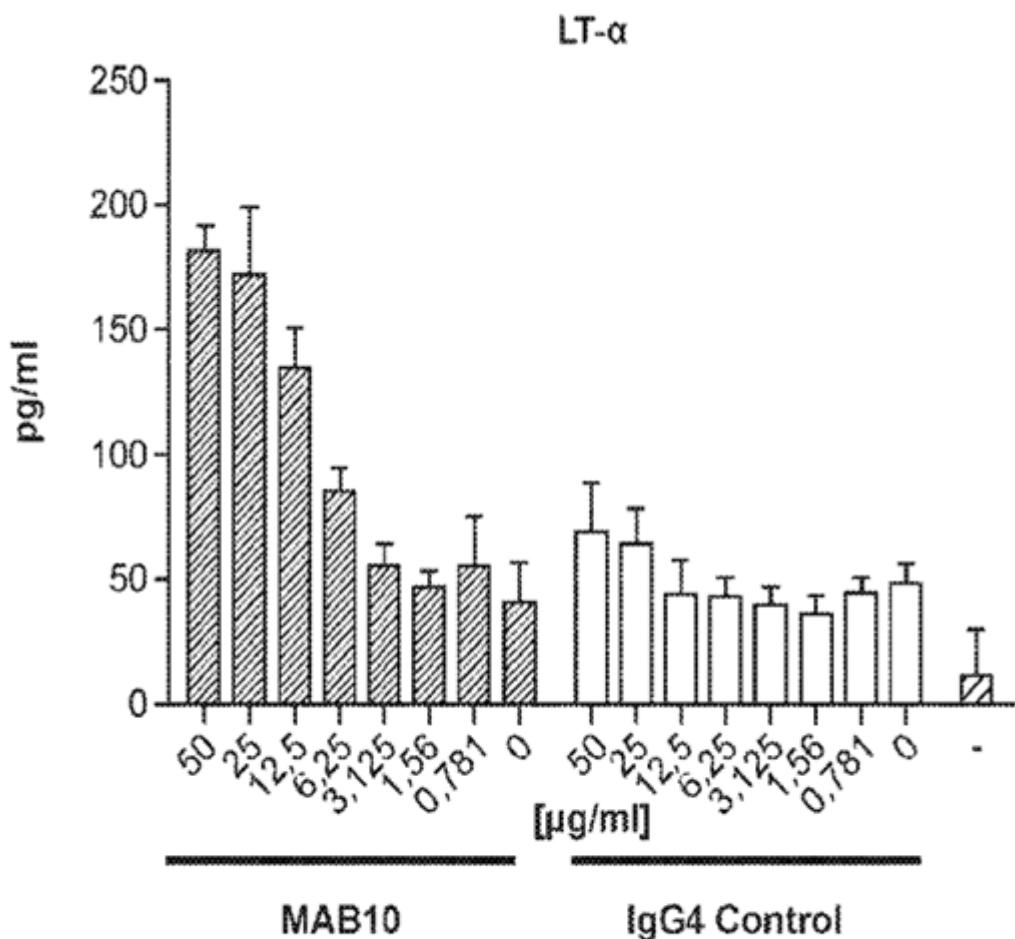


Figura 7E

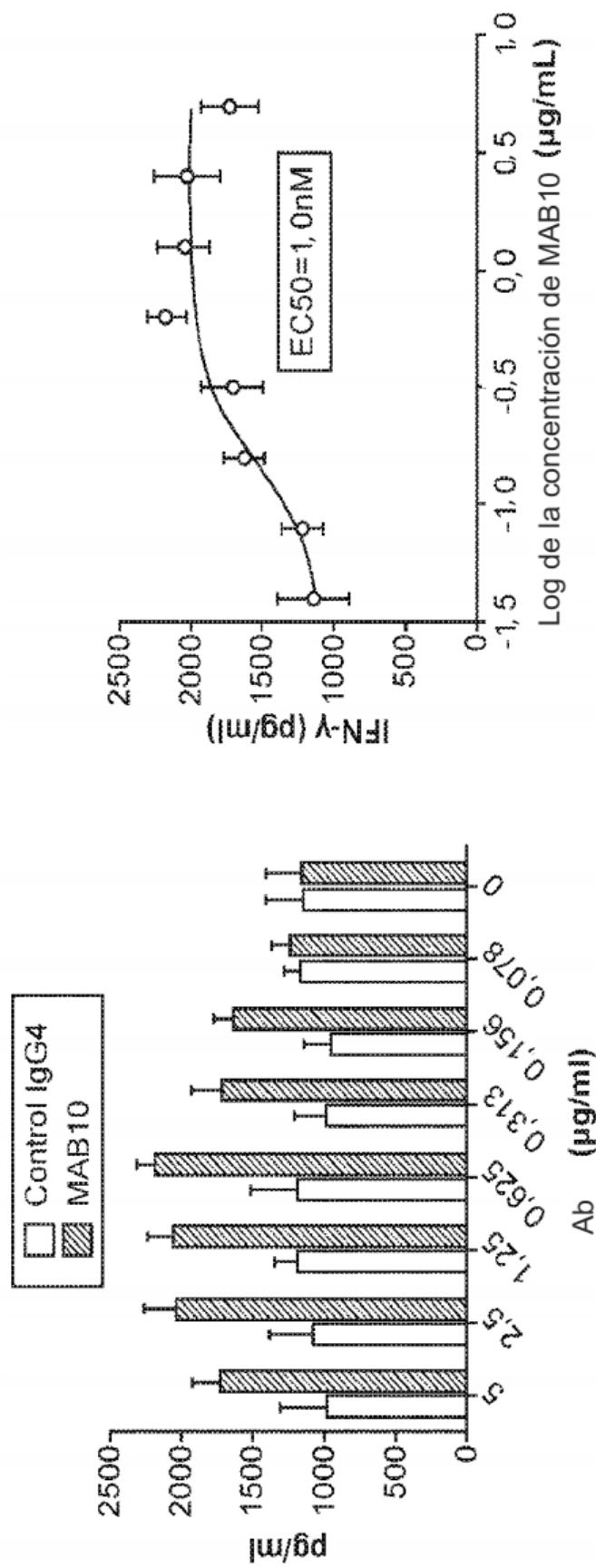


Figura 8A

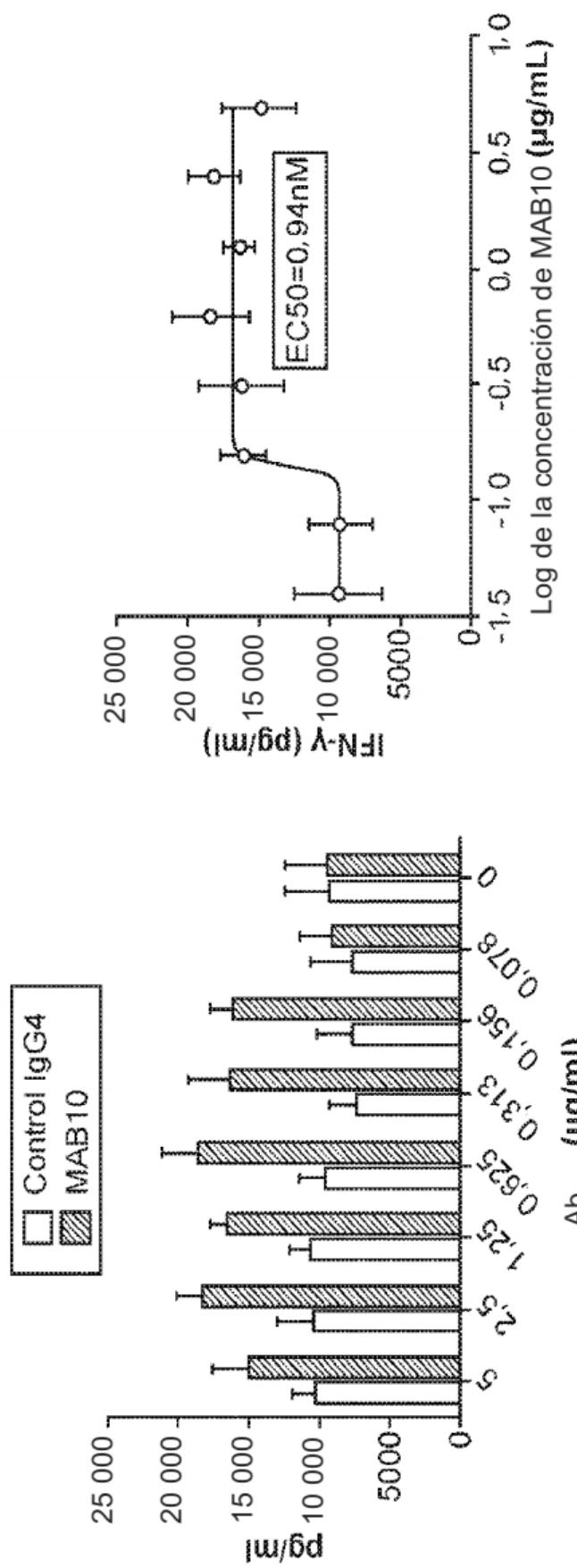


Figura 8B

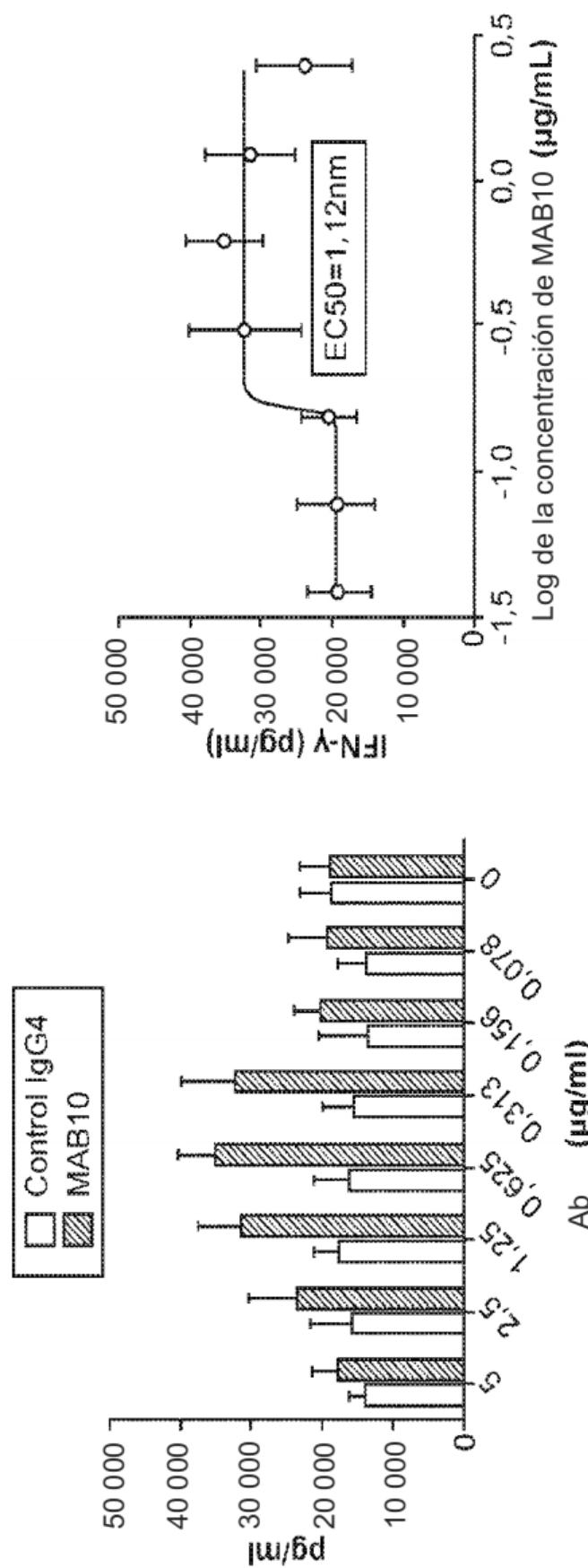


Figura 8C

'Ensayo TIGIT/PD1, relación Anti-TIGIT y Anti-PD-1 1:1

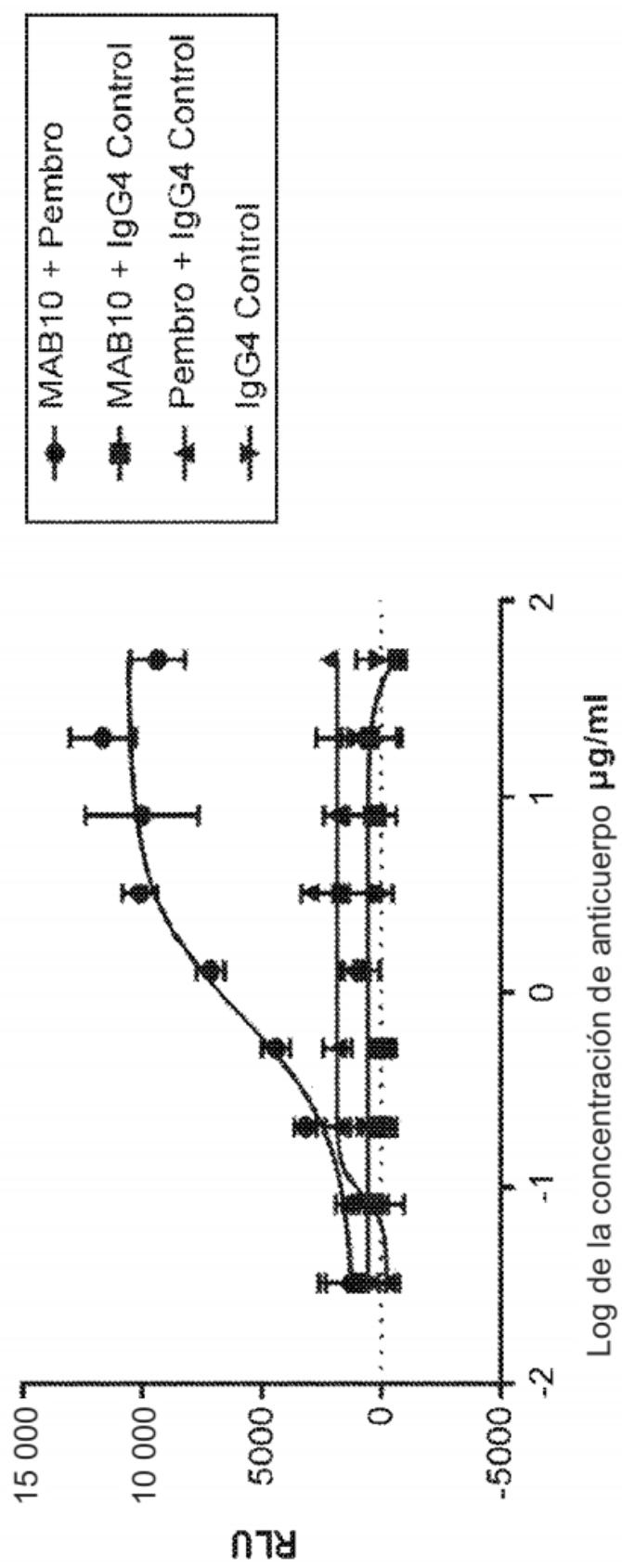


Figura 9A

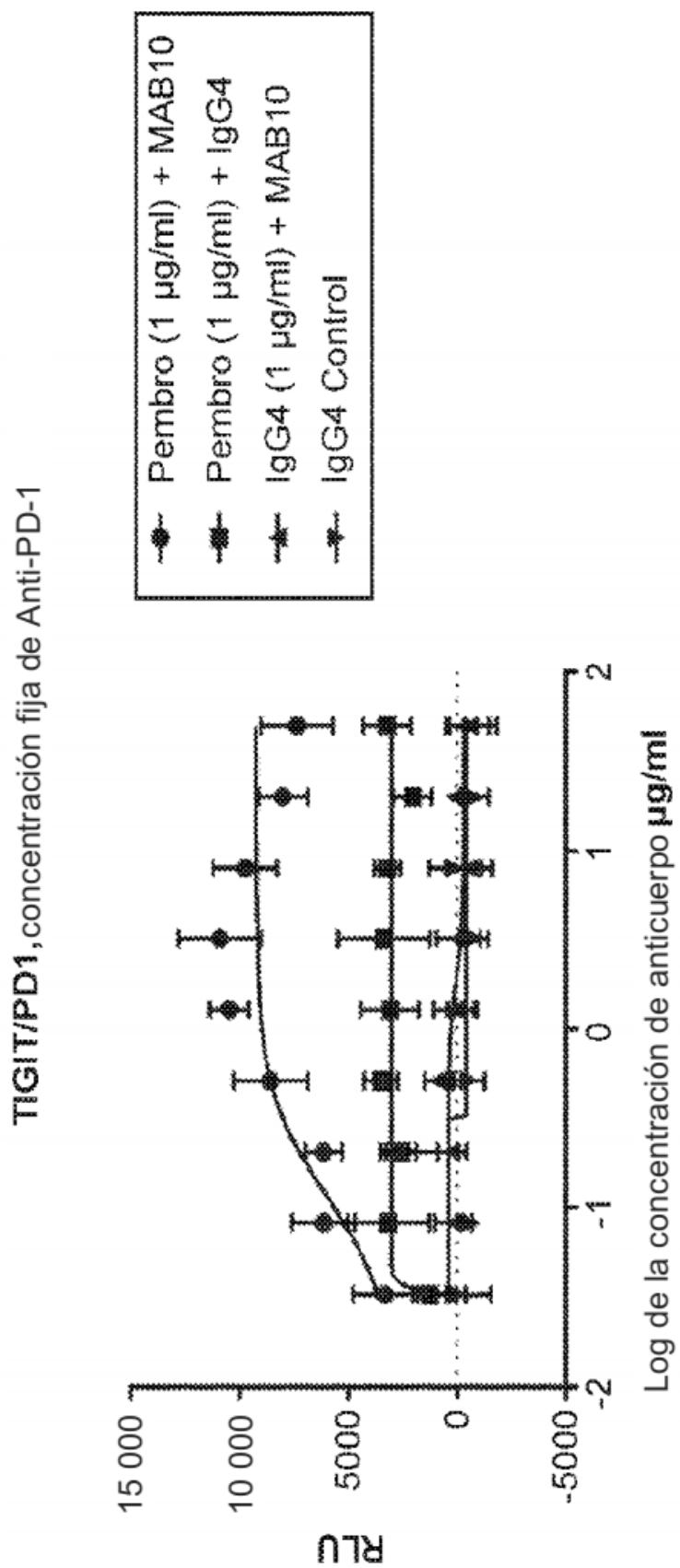


Figura 9B

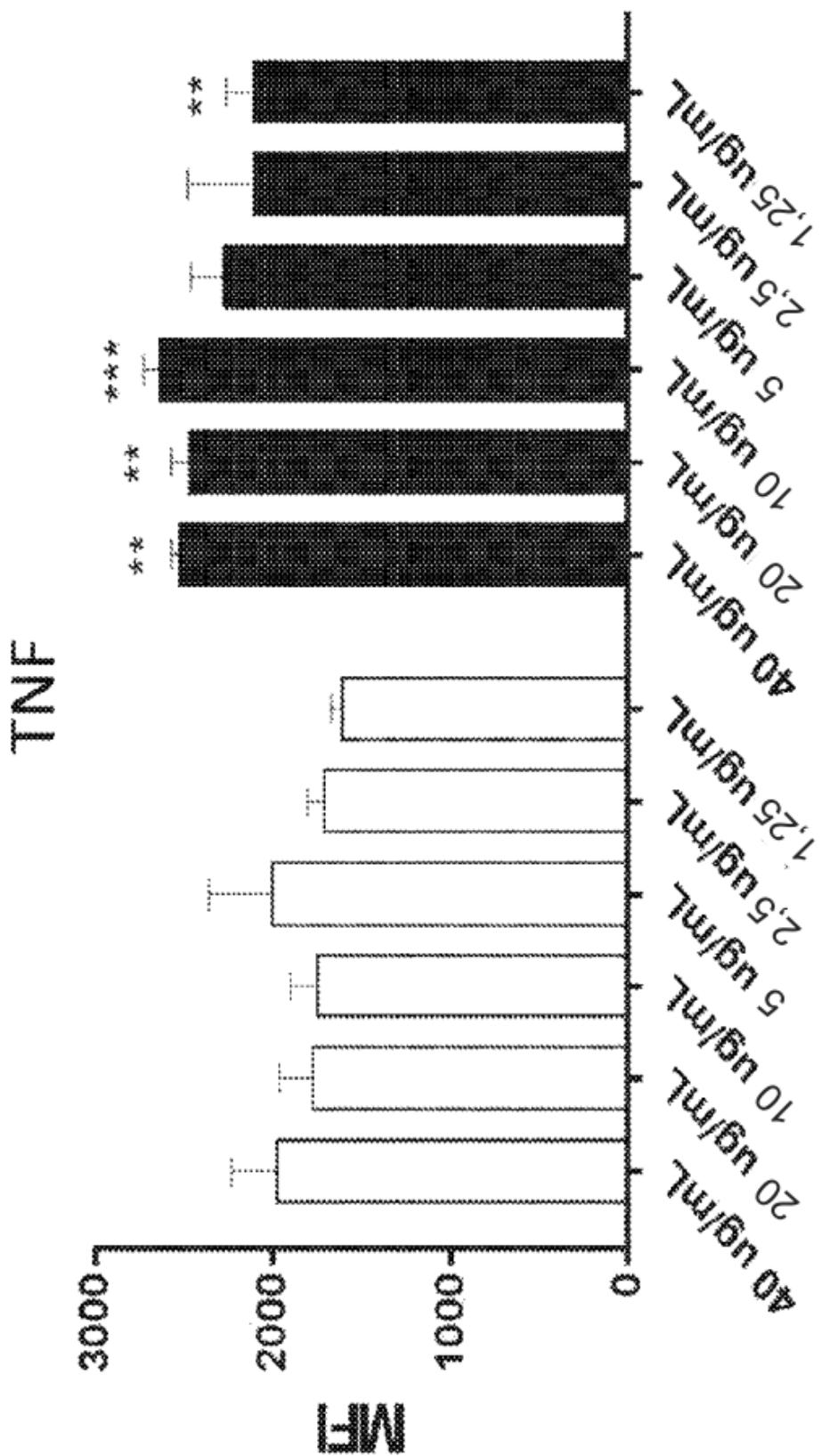


Figura 10A

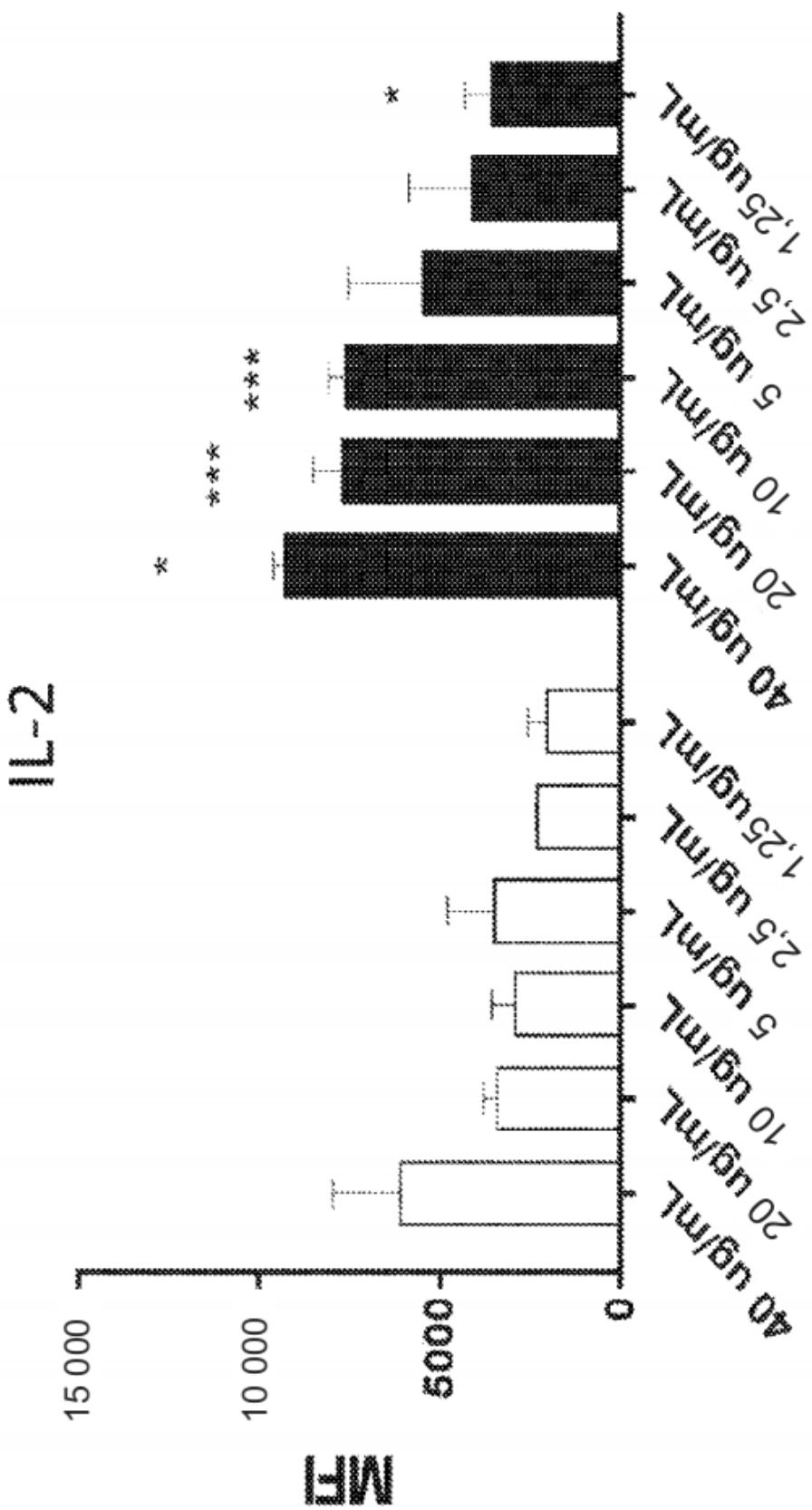


Figura 10B

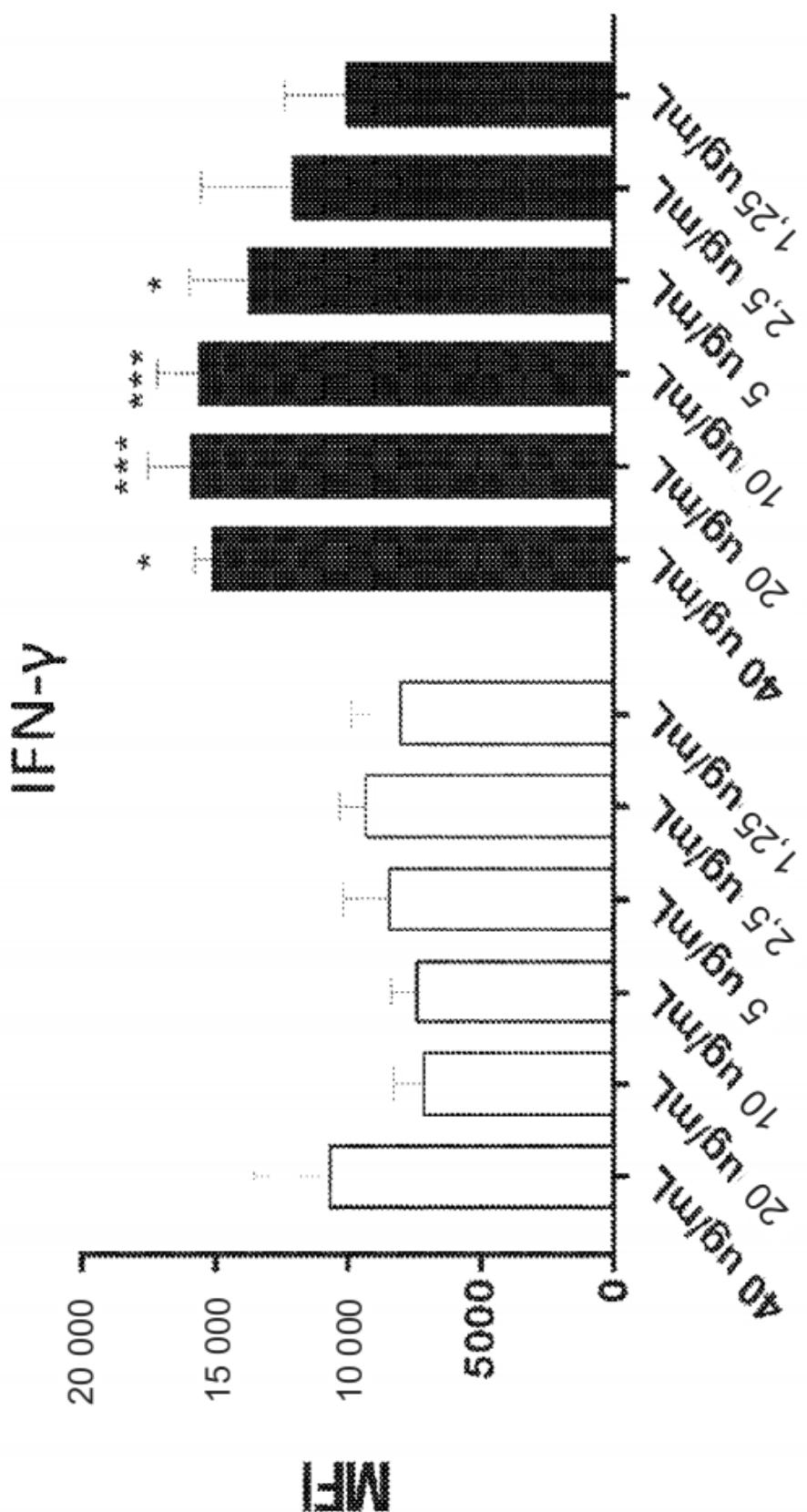


Figura 10C

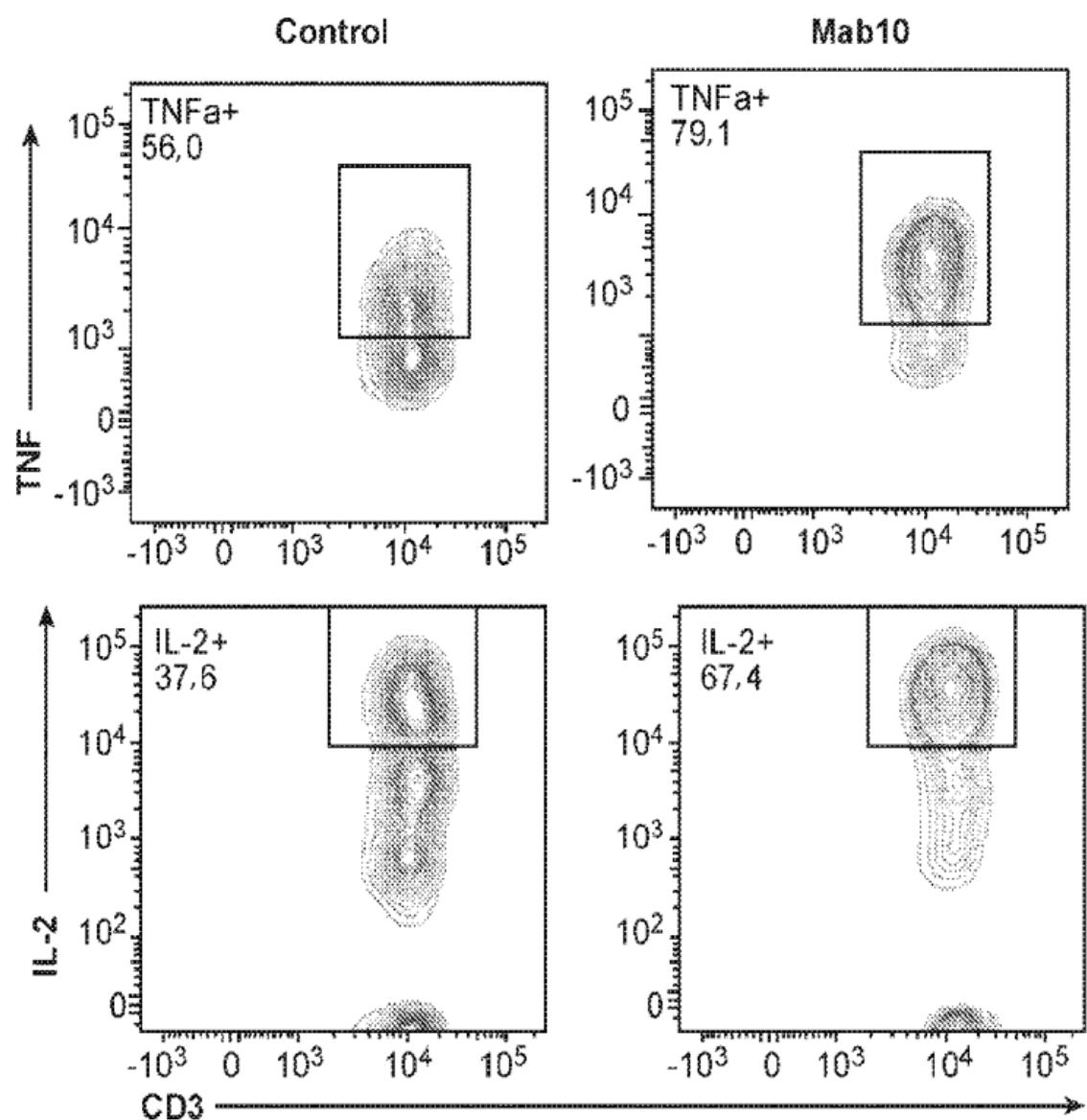


Figura 10D

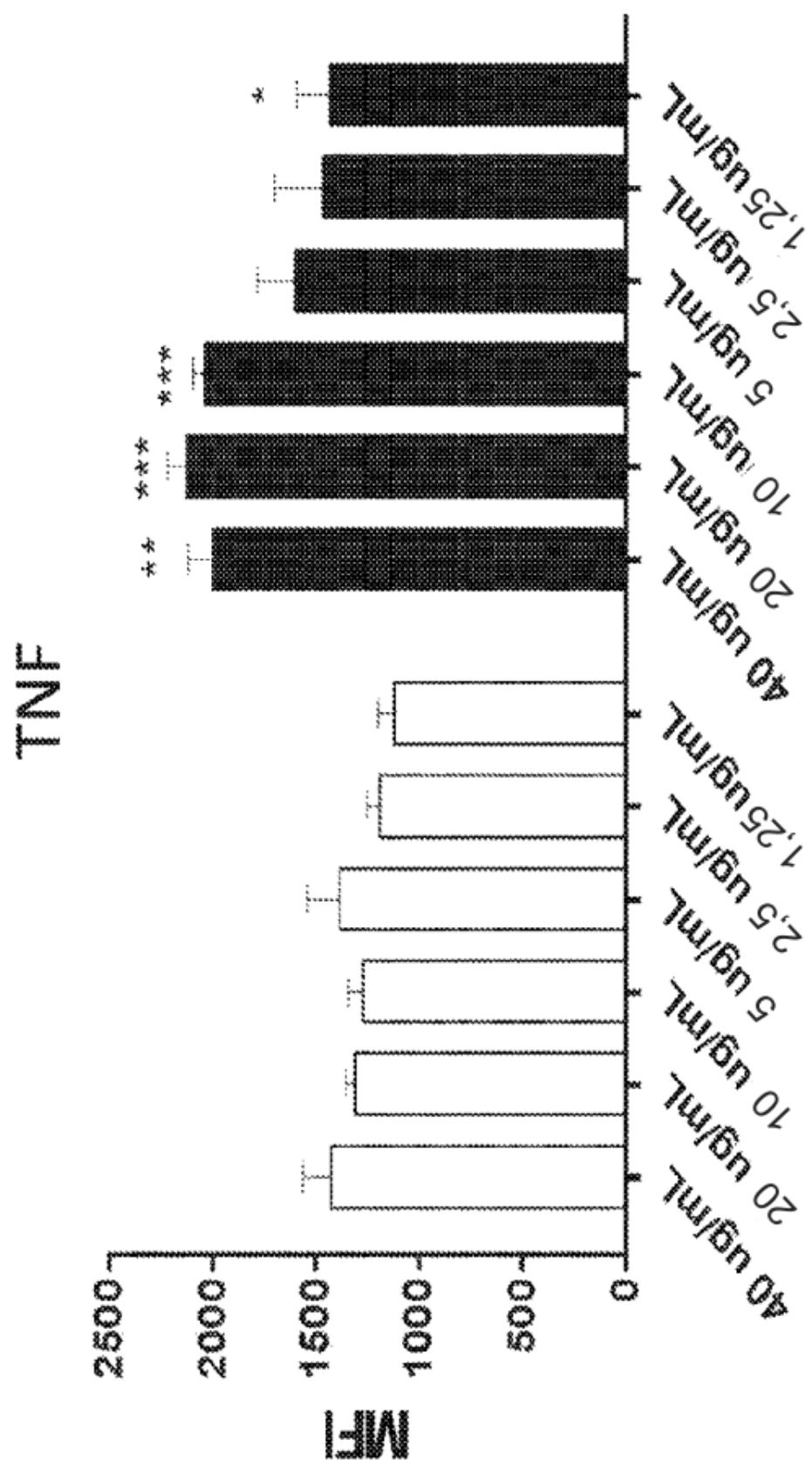


Figura 11A

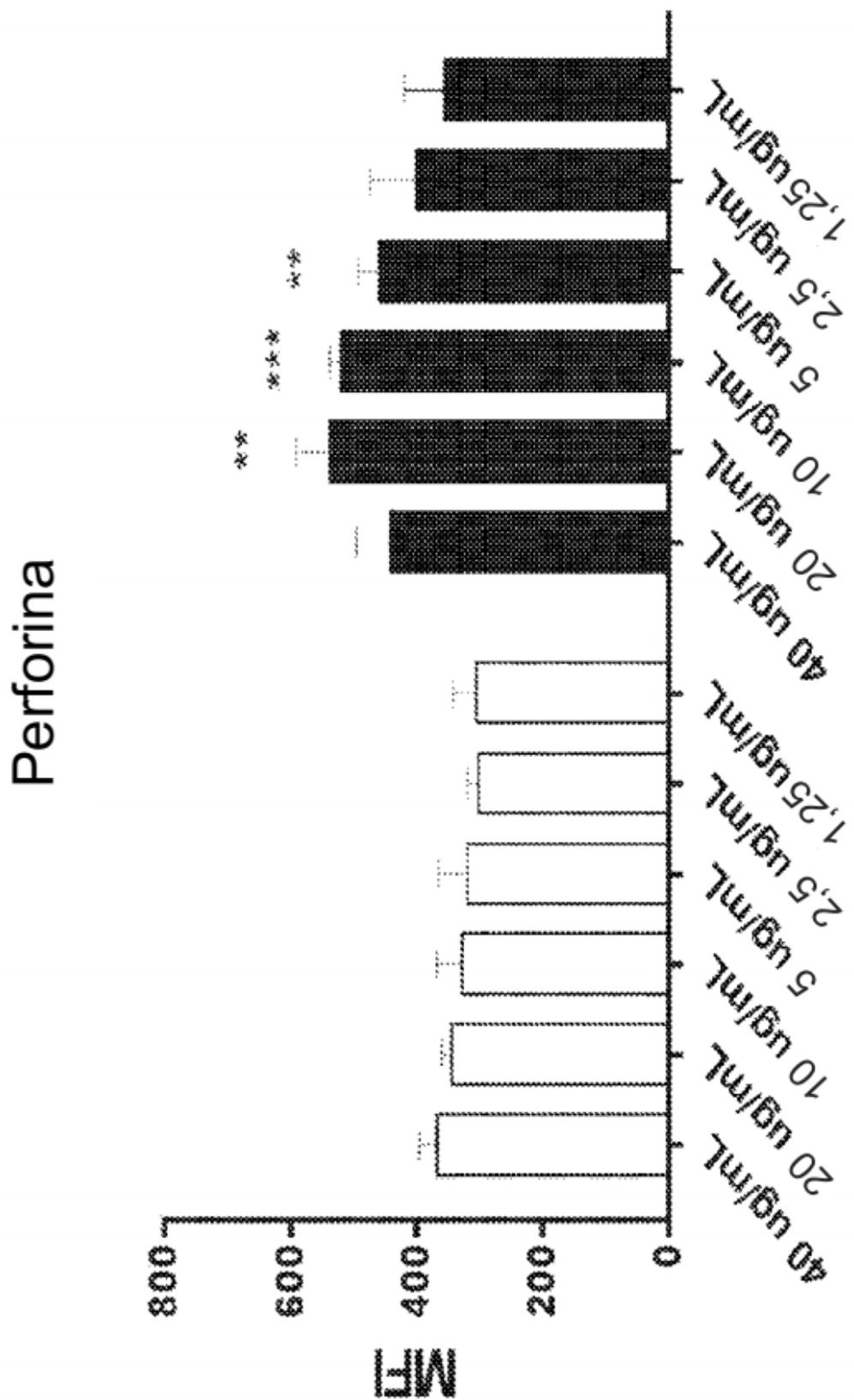


Figura 11B

Granzima B

ES 2 910 027 T3

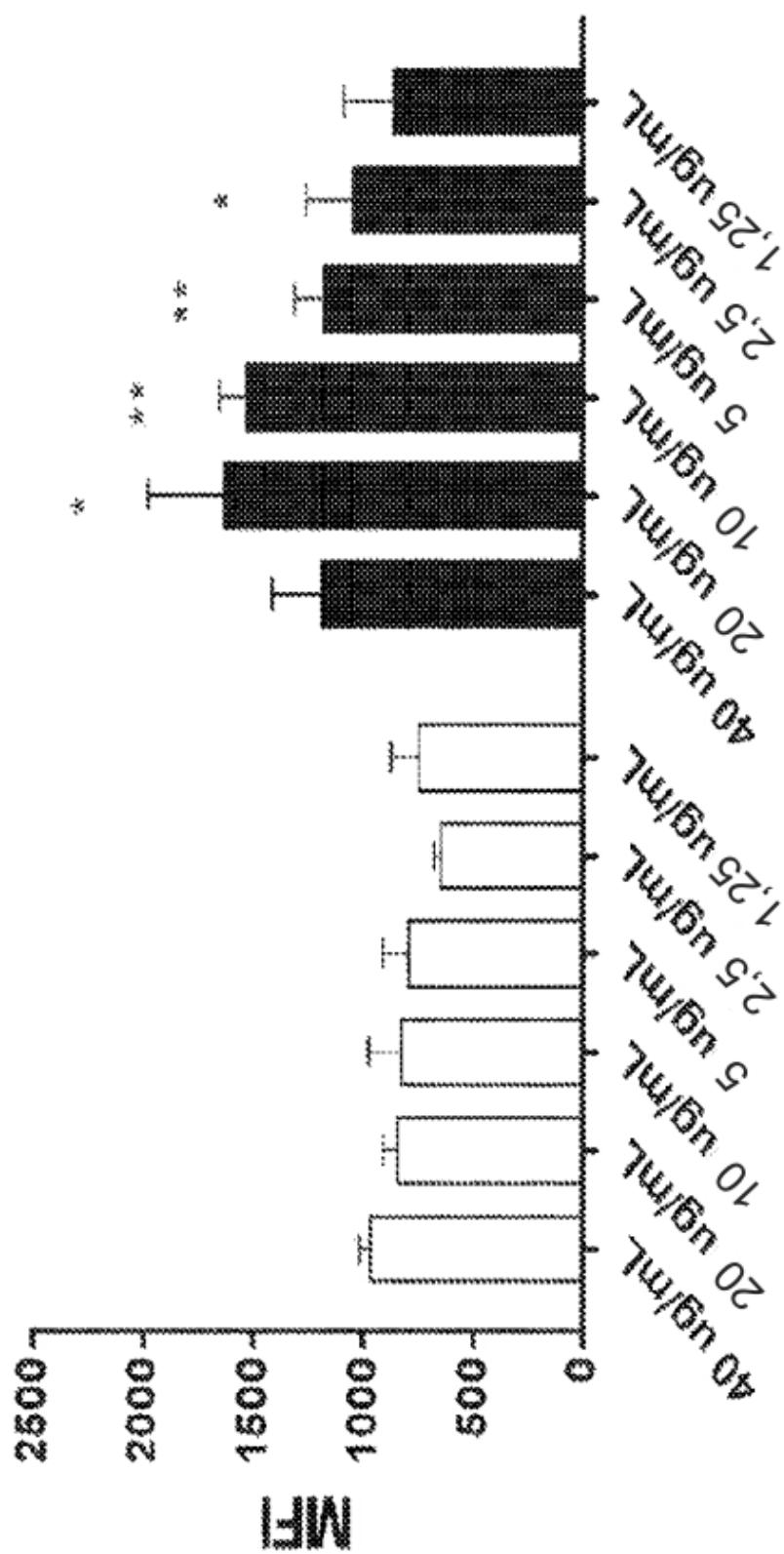


Figura 11C

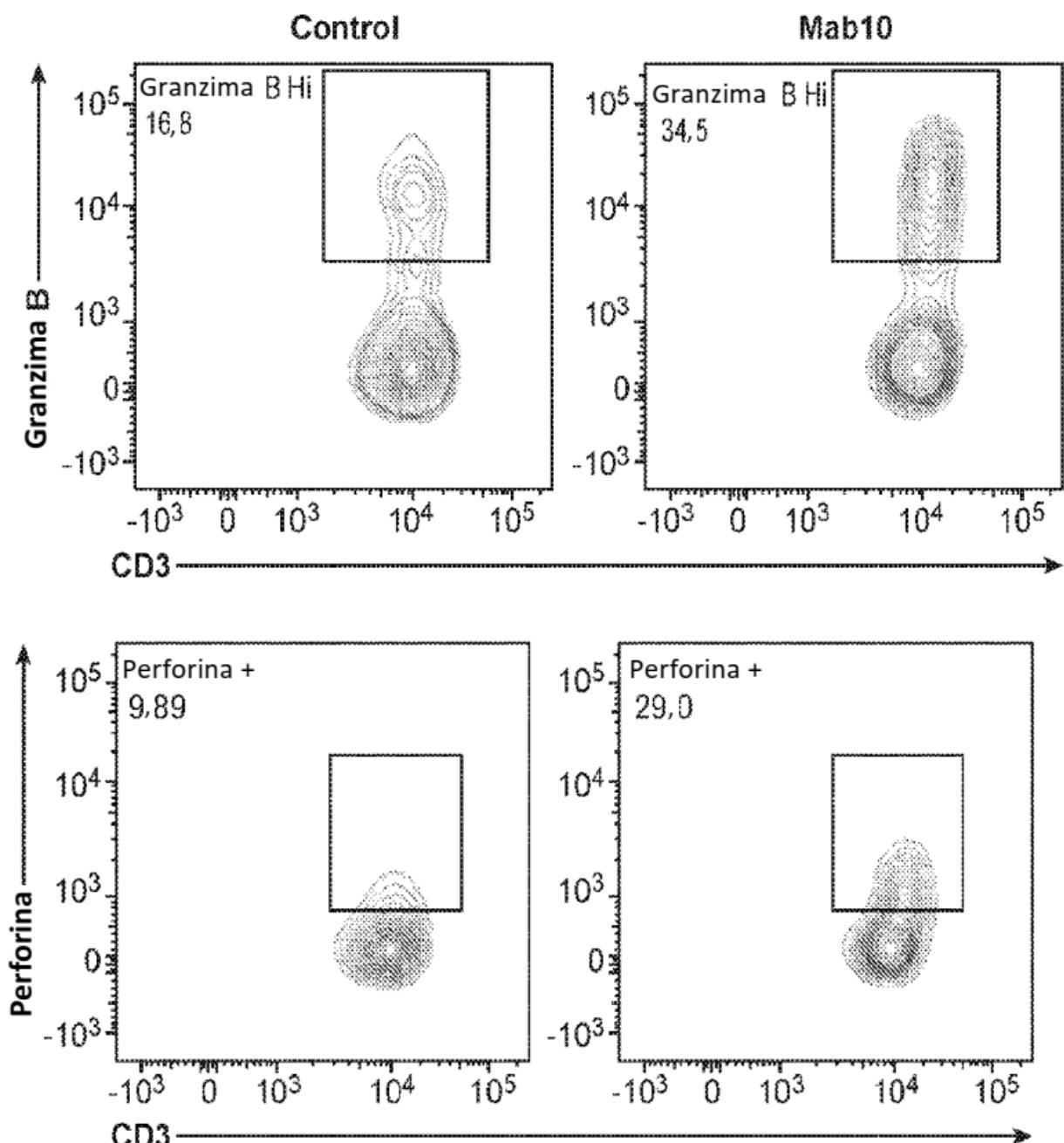


Figura 11D

CD8: Perforina + Granzima B +

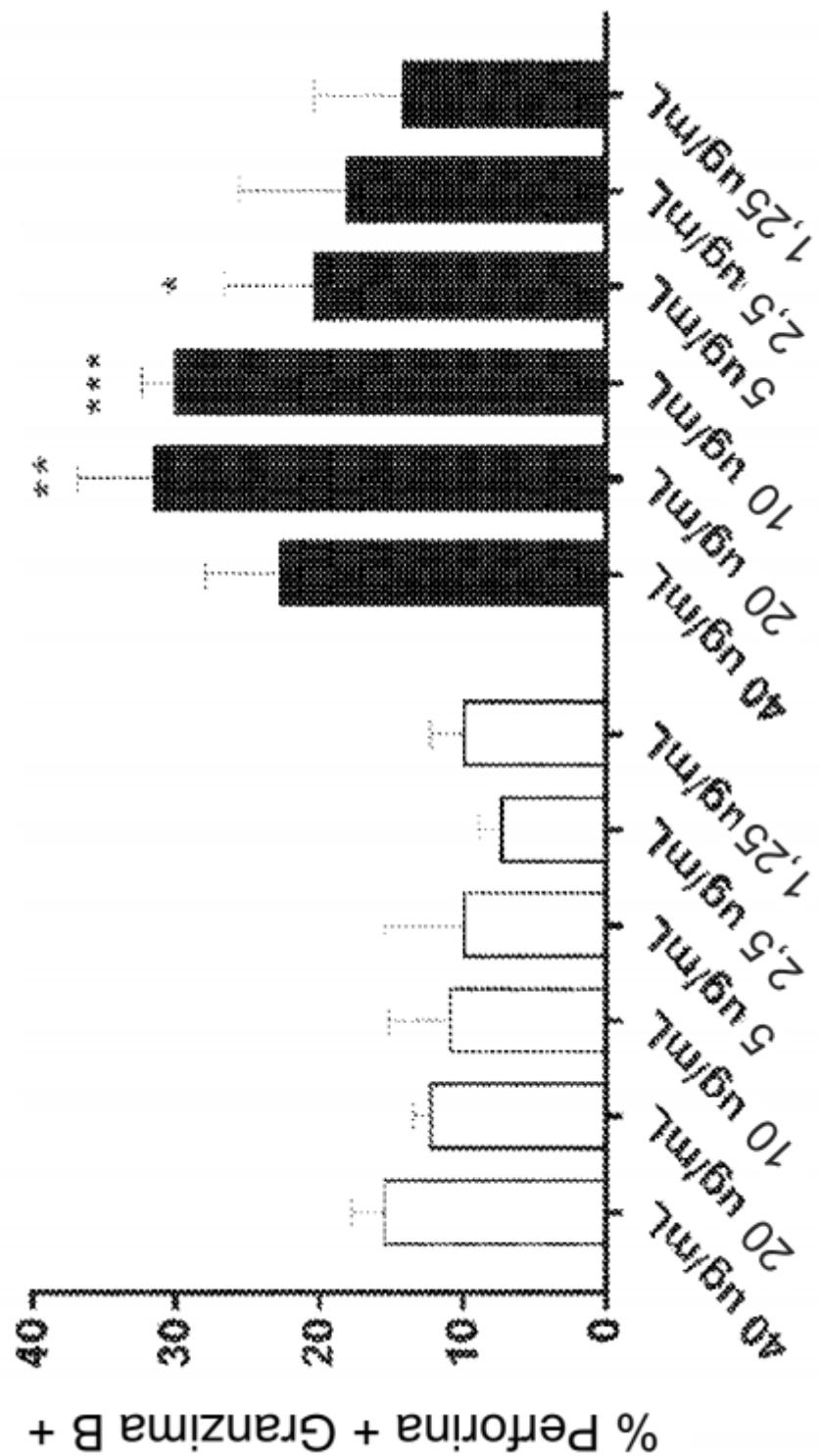


Figura 12A

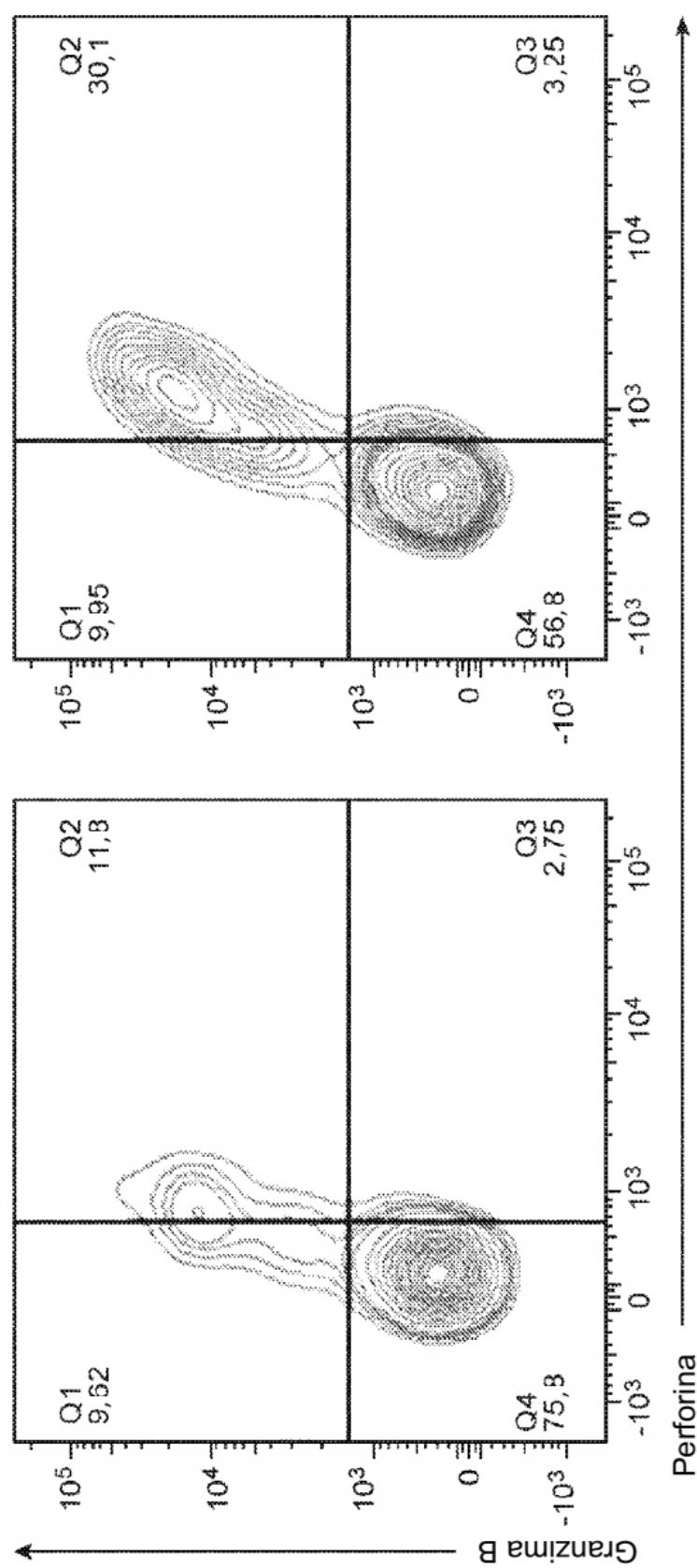
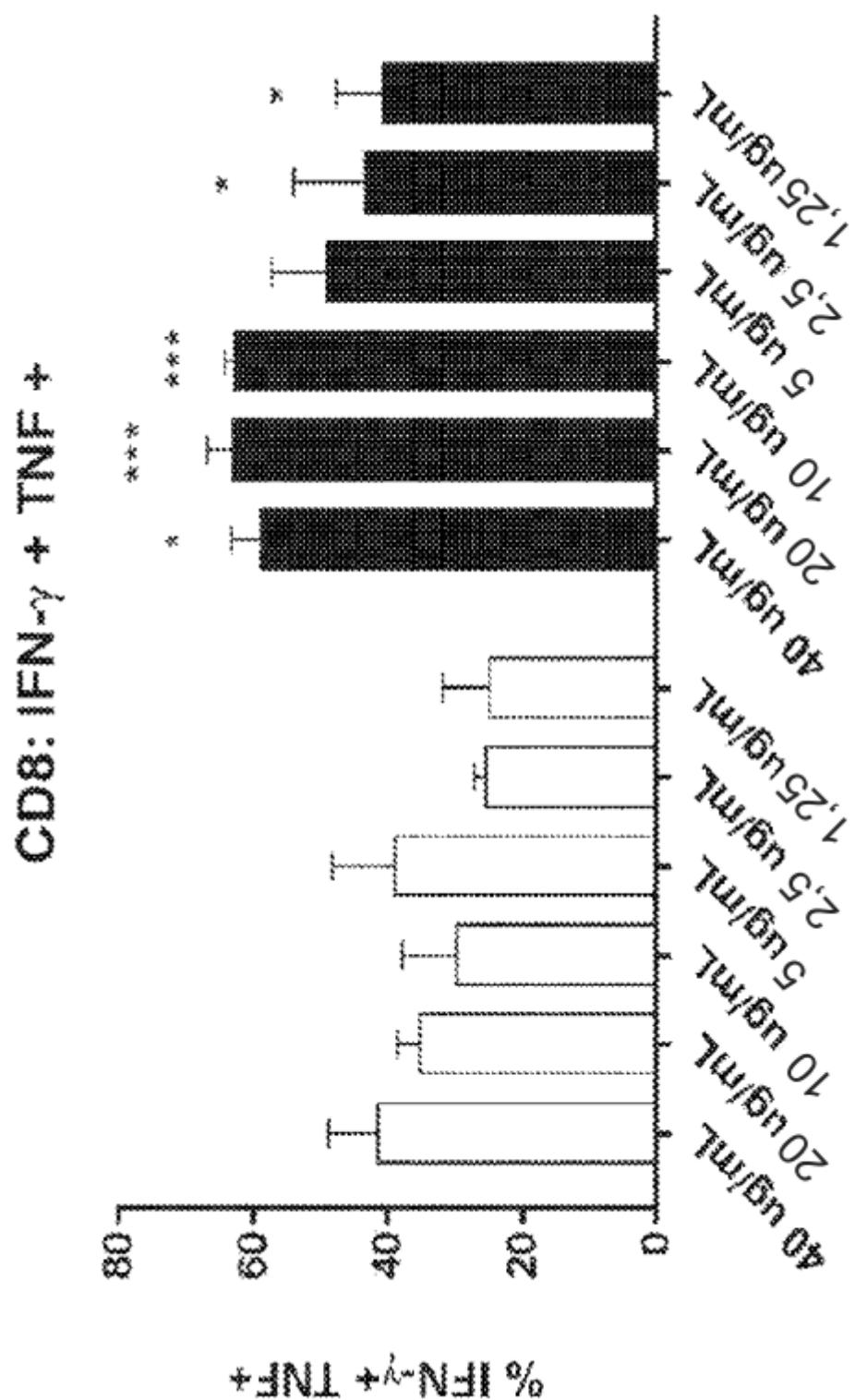


Figura 12B

**Figura 12C**

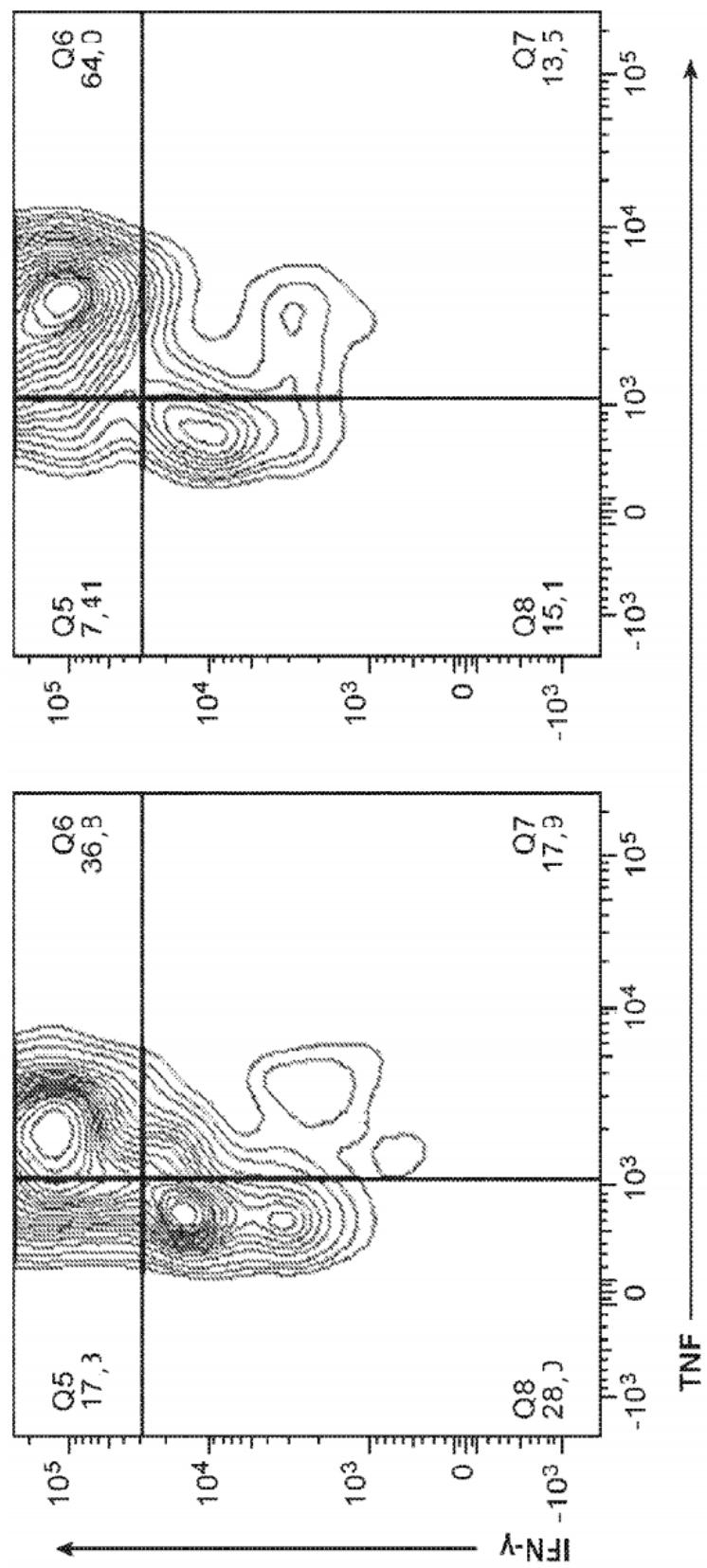


Figura 12D

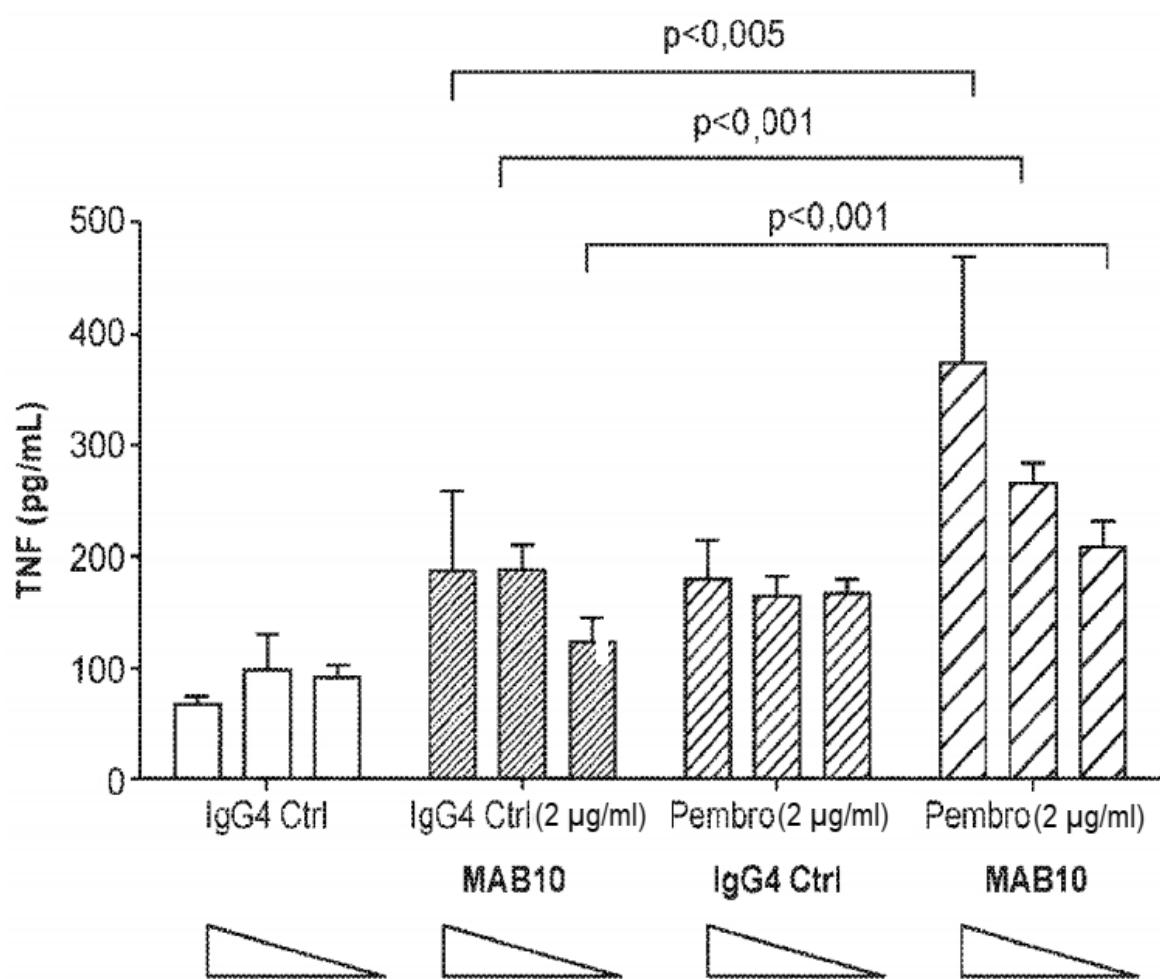


Figura 13

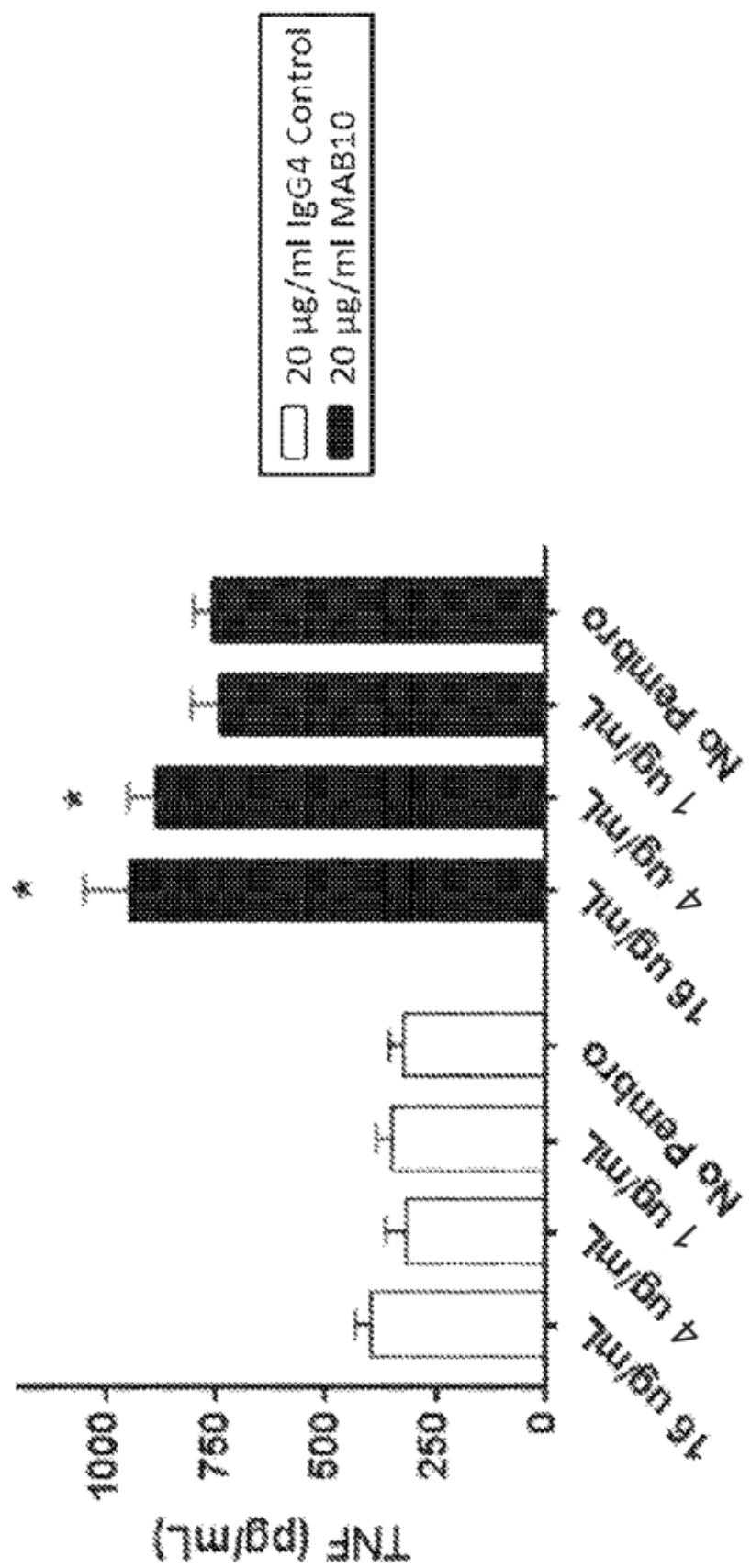


Figura 14A

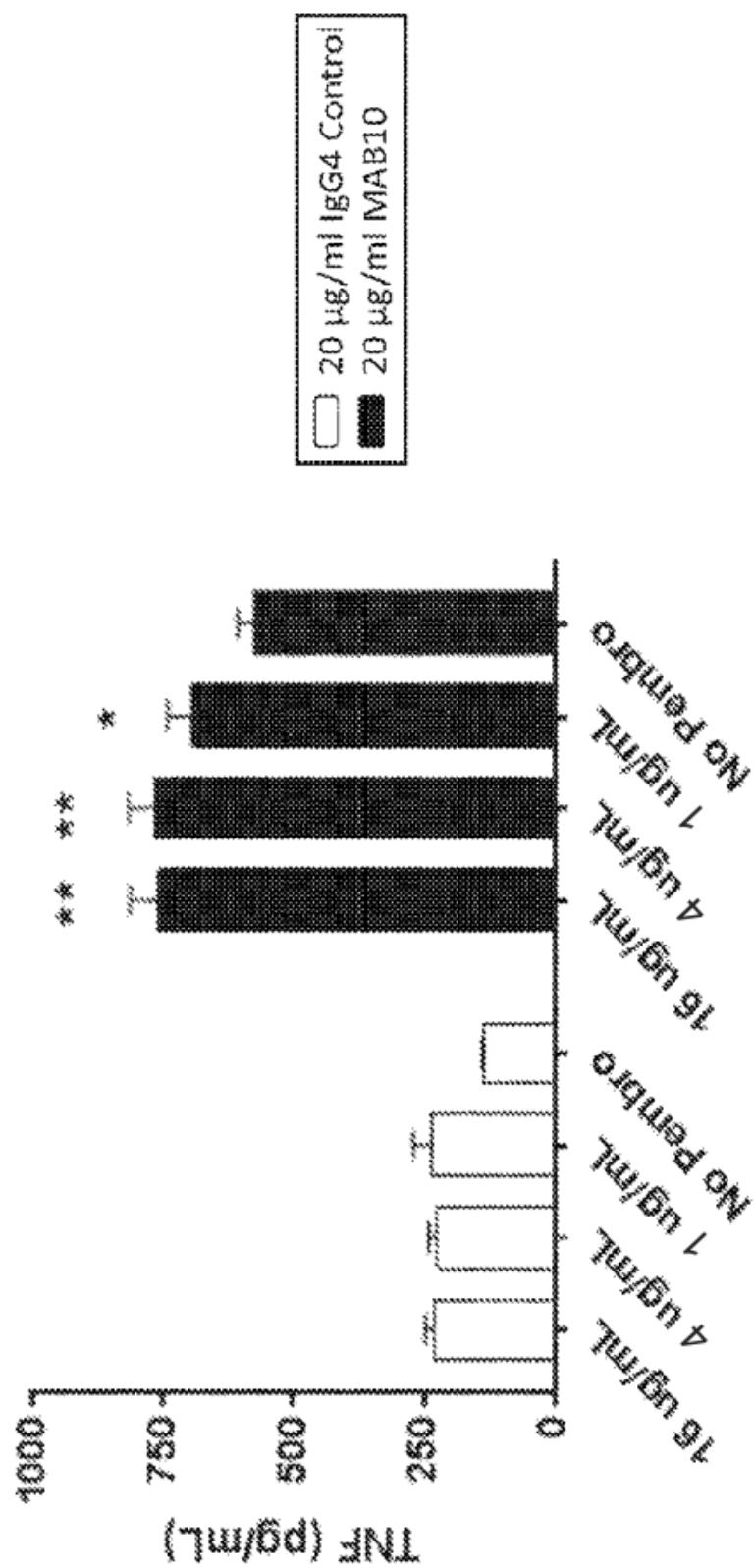


Figura 14B

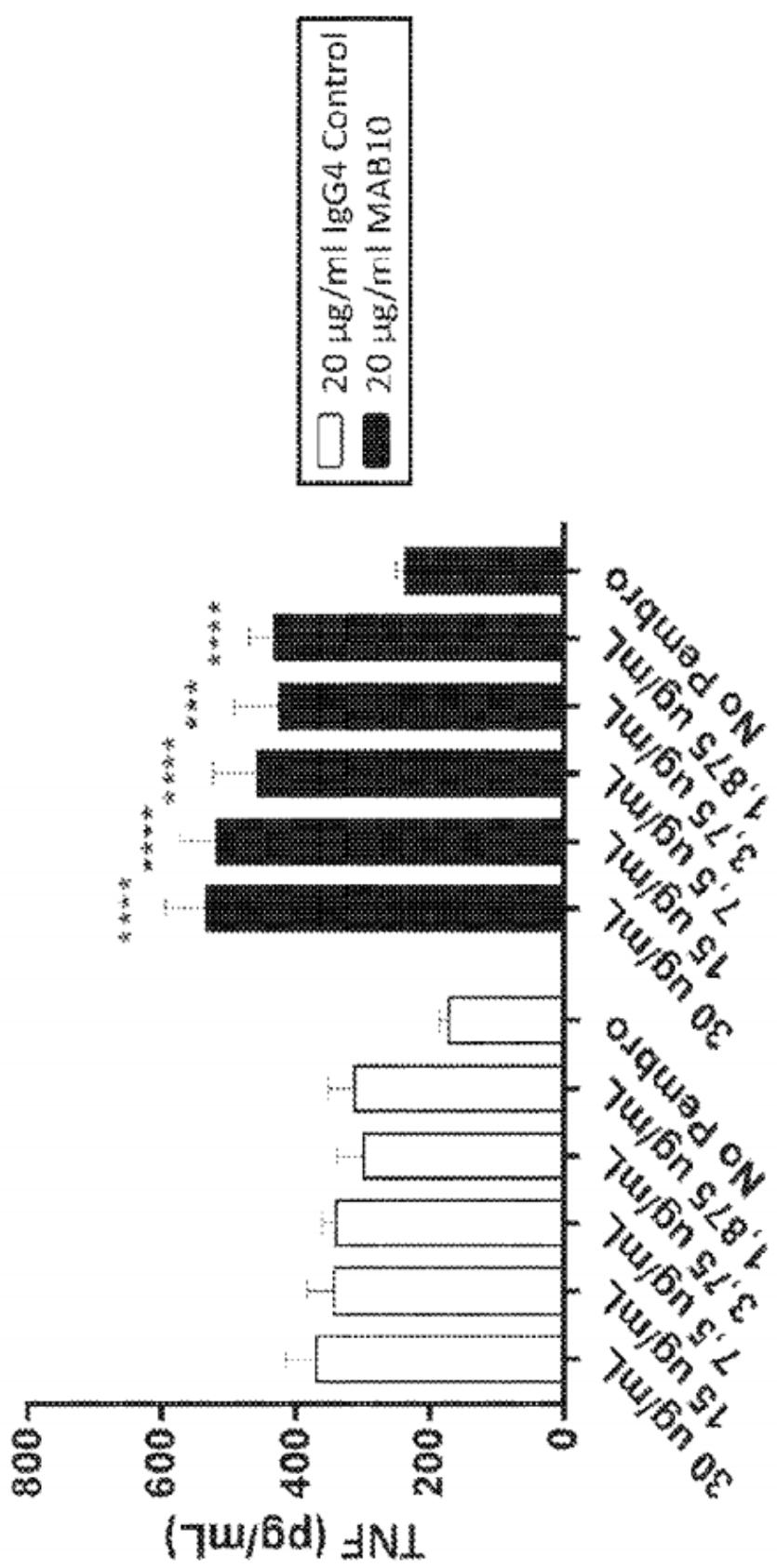


Figura 14C