

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 565**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/025441**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14159911**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14773270 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 2968555**

54 Título: **Composiciones que comprenden anticuerpos anti-CD38 y carfilzomib**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201361778540 P

04.04.2013 US 201361808381 P

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

01.03.2021

73 Titular/es:

SANOFI (50.0%)

54, rue La Boétie

75008 Paris, FR y

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF

CALIFORNIA (50.0%)

72 Inventor/es:

TOMKINSON, BLAKE;

AFTAB, BLAKE, T.;

HANN, BYRON, C. y

MARTIN, THOMAS, G.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 808 565 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

Composiciones que comprenden anticuerpos anti-CD38 y carfilzomib

ANTECEDENTES DE LA INVENCION**1. CAMPO DE LA INVENCION**

- 5 El campo de la presente invención se refiere a anticuerpos anti-CD38, carfilzomib, y a tratamientos para el cáncer.

2. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

10 El mieloma múltiple (MM) es un tumor maligno de linfocitos B. En el MM, células plasmáticas anormales se acumulan en la médula ósea donde interfieren con la producción de células normales. La actual terapia de MM incluye la administración de inhibidores del proteasoma, tales como bortezomib y carfilzomib, fármacos inmunomoduladores tales como lenalidomida y talidomida, y quimioterapia tal como melfalán y prednisona. Aunque estos agentes han mejorado la supervivencia en mieloma múltiple, la resistencia se vuelve siempre problemática y los pacientes fallecen de sus enfermedades. Así, el mieloma múltiple sigue siendo a la larga mortal, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 3 a 5 años solo.

15 CD38 se expresa en células plasmáticas malignas. CD38 es una glucoproteína transmembranaria de tipo II de 45 kD con un dominio extracelular del extremo C largo y un dominio citoplásmico del extremo N corto. La proteína CD38 es una ectoenzima bifuncional que puede catalizar la conversión de NAD⁺ en ADP-ribosa cíclica (ADPRc) y también hidrolizar ADPRc en ADP-ribosa. CD38 está regulada por incremento y participa en muchos tumores malignos hematopoyéticos.

20 Así, algunos tratamientos propuestos para el MM incluyen la administración de anticuerpos anti-CD38. Véase, por ejemplo, el documento de patente WO 2012/041800; de Weers et al. (2011) J Immunol 186:1840-1848; y Van der Veer et al. (2011) Haematologica 96(2):284-290. Desafortunadamente, al igual que diversos fármacos y quimioterapias, no todos los anticuerpos son iguales y no todos los anticuerpos contra el mismo antígeno presentan las mismas actividades. También se propusieron tratamientos del cáncer que incluyen la administración de anticuerpos anti-CD38 (véase el documento de patente WO2008/047242) solos o junto con citarabina o bortezomib (véanse los documentos de patente WO 2010/061359 y WO2012/076663).

25 Así, existe la necesidad de nuevos tratamientos y eficaces para prolongar la supervivencia y mejorar el resultado de los tratamientos de mieloma múltiple y más, en general, de cánceres de la sangre.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

30 Tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son a modo de ejemplo y explicativas solo y pretenden proporcionar una explicación adicional de la invención como se reivindica. Los dibujos adjuntos están incluidos para proporcionar un entendimiento adicional de la invención y constituyen parte de esta memoria descriptiva, ilustran varias realizaciones de la invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

La presente invención se entiende además como referencia a los dibujos en donde:

35 La Figura 1A muestra la tasa de crecimiento de tumores en modelos de xenoinjerto implantados con células NCI-H929 (modelos H929).

La Figura 1B muestra la tasa de crecimiento de tumores en modelos de xenoinjerto implantados con células RPMI 8226 (modelos RPMI).

40 La Figura 2A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos RPMI después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 2B muestra el peso corporal de los modelos RPMI después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 3A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

45 La Figura 3B muestra el peso corporal de los modelos H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 4A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 4B muestra el peso corporal de los modelos H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 5A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

5 La Figura 5B muestra el peso corporal de los modelos H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 6A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos H929 después del tratamiento con la dosis indicada de carfilzomib en los tiempos indicados (flechas).

10 La Figura 6B muestra el peso corporal de los modelos H929 después del tratamiento con la dosis indicada de carfilzomib en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 7A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos RPMI después del tratamiento con la dosis indicada de carfilzomib en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 7B muestra el peso corporal de los modelos RPMI después del tratamiento con la dosis indicada de carfilzomib en los tiempos indicados (flechas).

15 La Figura 8A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas superiores) y la dosis indicada de carfilzomib en los tiempos indicados (flechas inferiores).

20 La Figura 8B muestra el peso corporal de los modelos H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas superiores) y la dosis indicada de carfilzomib en los tiempos indicados (flechas inferiores).

La Figura 9A es un gráfico que muestra los pesos húmedos medios de los tumores de los modelos H929 después del tratamiento indicado con carfilzomib y/o hu38SB19 (mAb).

La Figura 9B es un gráfico que muestra la mediana de los pesos húmedos de los tumores de los modelos H929 después del tratamiento indicado con carfilzomib y/o hu38SB19 (mAb).

25 La Figura 10A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos RPMI-8226 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas superiores) y la dosis indicada de carfilzomib en los tiempos indicados (flechas inferiores).

30 La Figura 10B muestra el peso corporal de los modelos RPMI-8226 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas superiores) y la dosis indicada de carfilzomib en los tiempos indicados (flechas inferiores).

La Figura 11 es un gráfico que muestra la densidad de la superficie celular de CD38 en líneas celulares de mieloma múltiple.

35 La Figura 12 es un gráfico que muestra que hu38SB19, como principio activo único, da como resultado efectos antitumorales dependientes de la dosis y la erradicación del crecimiento de tumores de xenoinjerto del flanco posterior de NCI-H929. Cuatro dosis acumuladas, administradas dos veces a la semana a 5 mg/kg, fueron suficientes para eliminar tumores palpables en todos los ratones dentro de la cohorte.

La Figura 13 es un gráfico que muestra que combinaciones de baja dosis de carfilzomib y hu38SB19 dan como resultado la inhibición casi completa del crecimiento tumoral de xenoinjertos NCI-H929.

SUMARIO DE LA INVENCION

40 En algunos aspectos, la presente solicitud se refiere a un método de tratamiento de un cáncer en un sujeto que comprende administrar uno o más anticuerpos anti-CD38 y uno o más compuestos de carfilzomib al sujeto. En algunos aspectos, el cáncer es un tumor maligno hematológico. En algunos aspectos, el cáncer es mieloma múltiple. En algunos aspectos, el cáncer es un mieloma múltiple recidivante o un mieloma múltiple resistente al tratamiento. En algunos aspectos, el uno o más compuestos de carfilzomib es carfilzomib. En algunos aspectos, el uno o más anticuerpos anti-CD38 se administran en una cantidad eficaz, preferentemente una cantidad sinérgica. En algunos aspectos, el uno o más anticuerpos anti-CD38 y/o el uno o más compuestos de carfilzomib se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunos aspectos, al menos uno del uno o más anticuerpos anti-CD38 es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En algunas realizaciones, el anticuerpo es hu38SB19. En algunos aspectos, al menos uno del uno o más anticuerpos anti-CD38 comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs:

13, 14, 81, 15, 16, 17, 18, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36. En algunos aspectos, al menos uno del uno o más anticuerpos anti-CD38 se selecciona del grupo que consiste en: a) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 13, 15 y o SEQ ID NO: 14 o SEQ ID NO: 81, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 16, 17 y 18; b) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 25, 26 y 27, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 28, 29 y 30; c) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 1, 2 y 3, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 4, 5 y 6; d) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 7, 8 y 9, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 10, 11 y 12; e) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 19, 20 y 21, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 22, 23 y 24; y f) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 31, 32 y 33, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 34, 35 y 36. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada que tiene una región variable VH representada por SEQ ID NO: 66, y una cadena ligera que tiene una región variable VL representada por o SEQ ID NO: 62 o SEQ ID NO: 64. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una cadena pesada que tiene una región variable VH representada por SEQ ID NO: 72, y una cadena ligera que tiene una región variable VL representada por o SEQ ID NO: 68 o SEQ ID NO: 70. En algunos aspectos, el uno o más anticuerpos anti-CD38 se administran por vía intravenosa. En algunos aspectos, el uno o más compuestos de carfilzomib se administran por vía oral. En algunos aspectos, el uno o más anticuerpos anti-CD38 y el uno o más compuestos de carfilzomib se administran secuencialmente. En algunos aspectos, el método comprende además administrar un compuesto de dexametasona, preferentemente dexametasona, al sujeto. En algunos aspectos, el compuesto de dexametasona se administra por vía oral. En algunos aspectos, el compuesto de dexametasona se administra a una dosis baja. En algunos aspectos, el uno o más anticuerpos anti-CD38, el uno o más compuestos de carfilzomib y el compuesto de dexametasona se administran secuencialmente. En algunos aspectos, el uno o más anticuerpos anti-CD38 y el uno o más compuestos de carfilzomib se administran secuencialmente.

En algunos aspectos, la presente solicitud describe una composición que comprende a) al menos un anticuerpo anti-CD38, preferentemente el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y b) al menos un compuesto de carfilzomib, preferentemente carfilzomib; y, opcionalmente c) un compuesto de dexametasona, preferentemente dexametasona. En algunos aspectos, la presente solicitud describe una composición que comprende a) al menos un anticuerpo anti-CD38; y b) al menos un compuesto de carfilzomib; y, opcionalmente i) un compuesto de dexametasona. En algunos aspectos, el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En algunos aspectos, el anticuerpo es hu38SB19. En algunos aspectos, el compuesto de carfilzomib es carfilzomib. En algunos aspectos, el compuesto de dexametasona es dexametasona.

En algunos aspectos, la presente solicitud desvela un kit que comprende a) una primera composición que comprende al menos un anticuerpo anti-CD38, preferentemente el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y b) una segunda composición que comprende al menos un compuesto de carfilzomib, preferentemente carfilzomib. En algunos aspectos, las composiciones en el kit están envasadas para administración secuencial a un sujeto. En algunos aspectos, el anticuerpo es hu38SB19. En algunos aspectos, el kit adicional incluye un compuesto de dexametasona, preferentemente dexametasona. En algunos aspectos, el compuesto de carfilzomib y el compuesto de dexametasona se envasan para administración secuencial a un sujeto.

En algunos aspectos, la presente solicitud desvela un kit que comprende al menos un anticuerpo anti-CD38 capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), envasados juntos con una etiqueta que tiene uno o más mensaje de que el al menos un anticuerpo anti-CD38 se debe administrar en combinación con carfilzomib, y opcionalmente con dexametasona. En algunos aspectos, el anticuerpo es hu38SB19. En algunos aspectos, el kit adicional incluye un compuesto de dexametasona, preferentemente dexametasona. En algunos aspectos, el compuesto de carfilzomib y el compuesto de dexametasona se envasan para administración secuencial a un sujeto.

En algunos aspectos, la presente solicitud desvela una combinación de: (i) al menos un anticuerpo anti-CD38, preferentemente el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y (ii) al menos un compuesto de carfilzomib, preferentemente carfilzomib; y, opcionalmente (iii) un compuesto de dexametasona, preferentemente dexametasona. En algunos aspectos, la presente solicitud desvela una combinación que comprende a) al menos un

anticuerpo anti-CD38; y b) al menos un compuesto de carfilzomib; y, opcionalmente i) un compuesto de dexametasona. En algunos aspectos, el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En algunos aspectos, el anticuerpo es hu38SB19. En algunos aspectos el compuesto de carfilzomib es carfilzomib. En algunos aspectos, el
5 compuesto de dexametasona es dexametasona. En algunos aspectos, la combinación es para uso secuencial en el tratamiento de un tumor maligno hematológico, preferentemente mieloma múltiple.

En algunos aspectos, la presente solicitud desvela el uso de (i) al menos un anticuerpo anti-CD38, preferentemente el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y (ii) al menos un compuesto de carfilzomib, preferentemente carfilzomib; y, opcionalmente (iii) un compuesto de dexametasona, preferentemente dexametasona, para el tratamiento de un tumor maligno hematológico, preferentemente mieloma múltiple. En algunos aspectos, la presente solicitud describe el uso de a) al menos un anticuerpo anti-CD38; y b) al menos un compuesto de carfilzomib; y, opcionalmente i) un compuesto de dexametasona, para el tratamiento de un tumor maligno hematológico, preferentemente mieloma múltiple. En algunos aspectos, el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por
10 apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En algunos aspectos, el anticuerpo es hu38SB19. En algunos aspectos, el compuesto de carfilzomib es carfilzomib. En algunos aspectos, el compuesto de dexametasona es dexametasona.

En algunos de los diversos aspectos descritos en el presente documento, el sujeto que se va a tratar es un mamífero. En algunos de los diversos aspectos de la presente solicitud, el sujeto que se va a tratar es un animal de ensayo tal como un ratón. En algunos de los diversos aspectos de la presente solicitud, el sujeto que se va a tratar es humano.
20

La presente invención se define por las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

La presente solicitud desvela métodos de tratamiento de un cáncer en un sujeto que comprenden administrar uno o más anticuerpos anti-CD38 y uno o más compuestos de carfilzomib al sujeto. Como se usa en el presente documento, "tratar" o "que trata" significa aliviar síntomas, eliminar la causa de los síntomas ya sea temporal o permanentemente, o prevenir o ralentizar la aparición de síntomas del trastorno o afección mencionado. Como se desvela en el presente documento, la eficacia de un compuesto de carfilzomib mejora considerablemente cuando se administra conjuntamente con uno o más anticuerpos anti-CD38 descritos en el presente documento. En realidad, se cree que la administración de uno o más anticuerpos anti-CD38 que presentan (a) la capacidad de destruir una célula CD38+ por
25 apoptosis, (b) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y (c) citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) mejora considerablemente la eficacia de los compuestos de carfilzomib en el tratamiento de tumores malignos hematológicos, que incluyen MM, a un grado que es inesperadamente superior a otros anticuerpos anti-CD38 que no presentan las tres actividades (a)-(c). Por tanto, en algunos aspectos, el uno o más anticuerpos anti-CD38 son capaces de (a) destruir una célula CD38+ por apoptosis, (b) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y (c) citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En algunos aspectos, el uno o más anticuerpos anti-CD38 y/o el uno o más compuestos de carfilzomib se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una sustancia se refiere a una cantidad de esa sustancia que da como resultado el alivio de uno o más síntomas, eliminación de la causa de los síntomas ya sea temporal o permanentemente, y/o la prevención o reducción en la aparición de síntomas del trastorno o afección
30 mencionado en la mayoría de sujetos aquejados con y similarmente tratados para la enfermedad o trastorno mencionado.

En algunos aspectos, el cáncer es uno en el que CD38 se expresa por las células malignas. En algunos aspectos, el cáncer es un tumor maligno hematológico de la sangre, médula ósea y/o ganglios linfáticos. En algunos aspectos, el cáncer es un cáncer de la sangre. Los cánceres de la sangre incluyen mieloma, linfoma y leucemia. El cáncer de la sangre se podría seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica aguda. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple (MM). En algunas realizaciones, el cáncer es una MM recidivante o MM resistente al tratamiento. Como se usa en el presente documento, MM recidivante se refiere a MM clínicamente activo después de un periodo de remisión y MM resistente al tratamiento se refiere a enfermedad progresiva o estable mientras que está tratándose o enfermedad progresiva en el plazo de 3 meses desde la última dosis del tratamiento anterior. Véase Dimopoulos et al. (2010) Eur J Haematology 88:1-15.
45

En algunas realizaciones, el sujeto es mamífero, preferentemente humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano adulto, por ejemplo, al menos 18 años. En algunas realizaciones, el sujeto está en necesidad de tratamiento para el cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto ha sido diagnosticado con el cáncer. En algunos aspectos descritos en el presente documento, el cáncer está en remisión parcial o completa, sin embargo, el uno o más compuestos de carfilzomib y el uno o más anticuerpos anti-CD38 se administran al sujeto para reducir la probabilidad de recaída. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un estado de rendimiento de Karnofsky igual o superior a 60 %. El estado de Karnofsky va desde 100 hasta 0, donde 100 es salud "perfecta" y 0 es muerte (Karnofsky y Burchenal, 1949, "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer" en: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic
50

Agents. Columbia Univ Press). En algunos aspectos, el sujeto ha recibido al menos una o dos terapias previas para mieloma múltiple, siendo la terapia de inducción considerada una terapia previa. En algunas realizaciones, el sujeto presenta evidencia de que o bien el cáncer evolucionó mientras que el sujeto recibía una terapia previa, o bien el sujeto fue resistente a la terapia previa.

5 En algunos aspectos, los anticuerpos anti-CD38 se unen específicamente a CD38. En algunos aspectos, los anticuerpos anti-CD38 se producen contra CD38 o un epítopo de la misma. En algunos aspectos, los anticuerpos anti-CD38 son anticuerpos monoclonales. En algunos aspectos, uno o más de los anticuerpos anti-CD38 son anticuerpos monoclonales como se han descrito en el documento de patente WO 2008/047242. En algunos aspectos, uno o más de los anticuerpos anti-CD38 son los anticuerpos monoclonales 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 10 38SB39 como se han descrito en el documento de patente WO 2008/047242. En algunos aspectos, el uno o más anticuerpos anti-CD38 son capaces de destruir células CD38⁺ por tres mecanismos citotóxicos diferentes, inducción de apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

15 El término "anticuerpo" se usa en el presente documento en el sentido más amplio e incluye anticuerpos monoclonales (incluyendo anticuerpos monoclonales de longitud completa) de cualquier isotipo tal como IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos quiméricos, y fragmentos de anticuerpos. Como se usa en el presente documento, el prefijo "anti", cuando se usa conjuntamente con un antígeno, indica que el anticuerpo dado es reactivo con el antígeno dado. Se puede generar un anticuerpo reactivo con un antígeno específico por métodos sintéticos y/o recombinantes tales como selección de bibliotecas de anticuerpos recombinantes en fago o 20 vectores similar, o inmunizando un animal con el antígeno o un ácido nucleico que codifica el antígeno.

Un anticuerpo IgG típico comprende dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas que se unen por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada y ligera contiene una región constante y una región variable. Cada región variable contiene tres segmentos denominados "regiones determinantes de la complementariedad" ("CDRs") o "regiones hipervariables", que son principalmente responsables de la unión de un epítopo de un antígeno. Se denominan normalmente CDR1, CDR2, y CDR3, numeradas secuencialmente desde el extremo N. Las porciones más altamente conservadas de las regiones variables fuera de las CDRs se denominan las "regiones estructurales". Como se usa en el presente documento, "V_H" o "VH" se refiere a la región variable de una cadena pesada de la inmunoglobulina de un anticuerpo, que incluye la cadena pesada de un fragmento F_v, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab')₂. La referencia a "V_L" o "VL" se refiere a la región variable de la cadena ligera de la inmunoglobulina de un anticuerpo, que incluye la cadena ligera de un fragmento F_v, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab')₂. 25 30

Los anticuerpos según la presente invención pueden ser, por ejemplo, anticuerpos murinos, quiméricos y/o humanizados. Como se usa en el presente documento, un "anticuerpo quimérico" es un anticuerpo en el que la región constante, o una porción de la misma, está alterada, sustituida o intercambiada, de manera que la región variable se una a una región constante de una especie diferente, o que pertenece a otra clase o subclase de anticuerpo. "Anticuerpo quimérico" también se refiere a un anticuerpo en el que la región variable, o una porción de la misma, está alterada, sustituida o intercambiada, de manera que la región constante se una a una región variable de una especie diferente, o que pertenece a otra clase o subclase de anticuerpo. Los métodos de producción de anticuerpos quiméricos se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Morrison, 1985, Science, 229: 1202; Oi et al., 1986, BioTechniques, 4: 214; Gillies et al., 1989, J. Immunol. Methods, 125: 191-202; las patentes de EE.UU. N° 5.807.715; 40 4.816.567; y 4.816.397. El término "anticuerpo humanizado", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo quimérico que contiene secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. El objetivo de la humanización es una reducción en la inmunogenicidad de un anticuerpo xenogénico, tal como un anticuerpo murino, para la introducción en un humano, mientras se mantiene la afinidad completa de unión al antígeno y la especificidad del anticuerpo. Se pueden producir anticuerpos humanizados, o anticuerpos adaptados para no rechazo por otros mamíferos, usando varias tecnologías tales como remodelación e injerto de CDR. Como se usa en el presente documento, la tecnología de remodelación usa una combinación de modelado molecular, análisis estadístico y mutagénesis para alterar las superficies no CDR de regiones variables del anticuerpo para parecerse a las superficies de anticuerpos conocidos del hospedador diana. La tecnología de injerto de CDR implica sustituir las regiones determinantes de la complementariedad de, por ejemplo, un anticuerpo de ratón, en un dominio de región estructural humana, por ejemplo, véase el documento de patente WO 92/22653. Los anticuerpos quiméricos humanizados tienen preferentemente regiones constantes y regiones variables distintas de las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) derivadas sustancialmente o exclusivamente de las regiones de anticuerpos humanos correspondientes y CDRs derivadas sustancialmente o exclusivamente de un mamífero distinto de un humano. 45 50

Las estrategias y métodos de remodelado de anticuerpos, y otros métodos de reducción de la inmunogenicidad de anticuerpos dentro de un hospedador diferente, se desvelan en la patente de EE.UU. N° 5.639.641. Se pueden humanizar anticuerpos usando una variedad de otras técnicas que incluyen injerto de CDR (documentos de patente EP 0 239 400; WO 91/09967; patentes de EE.UU. N° 5.530.101; y 5.585.089), inactivación o remodelado (documentos de patente EP 0 592 106; EP 0 519 596; Padlan E. A., 1991, Molecular Immunology 28(4/5): 489-498; Studnicka G. M. et al., 1994, Protein Engineering, 7(6): 805-814; Roguska M.A. et al., 1994, PNAS, 91: 969-973), barajado de cadenas (patente de EE.UU. N° 5.565.332) e identificación de restos flexibles (documento de patente PCT/US2008/074381). Se pueden preparar anticuerpos humanos mediante una variedad de métodos conocidos en la 55 60

técnica que incluyen métodos de presentación en fagos. Véanse también las patentes de EE.UU. N° 4.444.887, 4.716.111, 5.545.806 y 5.814.318; y las publicaciones de solicitud de patente internacional números WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735 y WO 91/10741.

5 En algunos aspectos, uno o más de los anticuerpos anti-CD38 descritos en el presente documento son capaces de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En algunos aspectos, uno o más de los anticuerpos anti-CD38 descritos en el presente documento son capaces de destruir dichas células CD38⁺ por apoptosis incluso en ausencia de células del estroma o citocinas derivadas del estroma. Estas actividades se pueden evaluar como se describe en el documento de patente WO 2008/047242.

10 En algunos aspectos descritos en el presente documento, uno o más anticuerpos anti-CD38 se seleccionan del grupo que consiste en 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, 38SB39, y anticuerpos que compiten de forma cruzada con 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 o 38SB39. Las líneas celulares de hibridoma que producen los anticuerpos anti-CD38 murinos 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 se han depositado en la Colección Americana de Cultivos Tipo (10801 University Bld, Manassas, VA, 20110-2209, EE.UU.), el 21 de junio de 2006, con los números de depósito PTA-7667, PTA-7669, PTA-7670, PTA-7666, PTA-7668 y PTA-7671, respectivamente (como se describe en el documento de patente WO 2008/047242).

20 Como se desvela en el presente documento, referencias a SEQ ID NOs se refiere a las secuencias expuestas en el listado de secuencias presentado con la presente y también como se citan en el documento de patente WO 2008/047242. En algunos aspectos, los anticuerpos anti-CD38 descritos en el presente documento pueden comprender, por ejemplo, una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 1, 2 y 3, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 4, 5 y 6. Un ejemplo de dicho anticuerpo es el anticuerpo 38SB13, que comprende una cadena pesada que tiene una región variable VH representada por SEQ ID NO: 50 y una cadena ligera que tiene una región variable VL representada por SEQ ID NO: 38.

25 En algunos aspectos, los anticuerpos anti-CD38 descritos en el presente documento pueden comprender, por ejemplo, una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 7, 8 y 9, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 10, 11 y 12. Un ejemplo de dicho anticuerpo es el anticuerpo 38SB18, que comprende una cadena pesada que tiene una región variable VH representada por SEQ ID NO: 52 y una cadena ligera que tiene una región variable VL representada por SEQ ID NO: 40.

30 En algunos aspectos, los anticuerpos anti-CD38 descritos en el presente documento pueden comprender, por ejemplo, una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15 y cualquiera de SEQ ID NO: 14 o SEQ ID NO: 81, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 16, 17 y 18. Un ejemplo de dicho anticuerpo es el anticuerpo 38SB19, que comprende una cadena pesada que tiene una región variable VH representada por SEQ ID NO: 54 y una cadena ligera que tiene una región variable VL representada por SEQ ID NO: 42. Los ejemplos específicos de las versiones humanizadas de 38SB19 (hu38SB19) incluyen anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene una región variable VH representada por SEQ ID NO: 66 y una cadena ligera que tiene una región variable VL representada por cualquiera de SEQ ID NO: 62 o SEQ ID NO: 64. 35 hu38SB19 es un anticuerpo anti-CD38 humanizado que actualmente está sometido a evaluación clínica en tumores malignos hematológicos CD38-positivos, que incluyen mieloma múltiple. Los estudios previos y actuales demuestran que la actividad anti-mieloma asociada a este agente implica mecanismos de ADCC y CDC, así como novedosa actividad apoptósica directa y anti-ADP-ribosil ciclasa. Véase Marie-Cécile Wetzels, Céline Nicolazzi, François Vallée, et al. hu38SB19: characterization of a potent phase I humanized anti-CD38 antibody for the treatment of multiple myeloma and other hematologic malignancies. AACR Annual Meeting 2013, Resumen N° 4735. 40 45

En algunos aspectos, los anticuerpos anti-CD38 descritos en el presente documento pueden comprender, por ejemplo, una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 19, 20 y 21, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 22, 23 y 24. Un ejemplo de dicho anticuerpo es el anticuerpo 38SB30, que comprende una cadena pesada que tiene una región variable VH representada por SEQ ID NO: 56 y una cadena ligera que tiene una región variable VL representada por SEQ ID NO: 44. 50

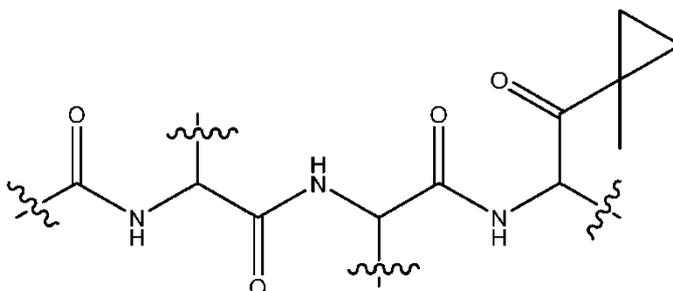
En algunos aspectos, los anticuerpos anti-CD38 descritos en el presente documento pueden comprender, por ejemplo, una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 25, 26 y 27, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 28, 29 y 30. Un ejemplo de dicho anticuerpo es el anticuerpo 38SB31, que comprende una cadena pesada que tiene una región variable VH representada por SEQ ID NO: 58 y una cadena ligera que tiene una región variable VL representada por SEQ ID NO: 46. Los ejemplos específicos de las versiones humanizadas de 38SB31 (hu38SB31) incluyen anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene una región 55

variable VH representada por SEQ ID NO: 72 y una cadena ligera que tiene una región variable VL representada por cualquiera de SEQ ID NO: 68 o SEQ ID NO: 70.

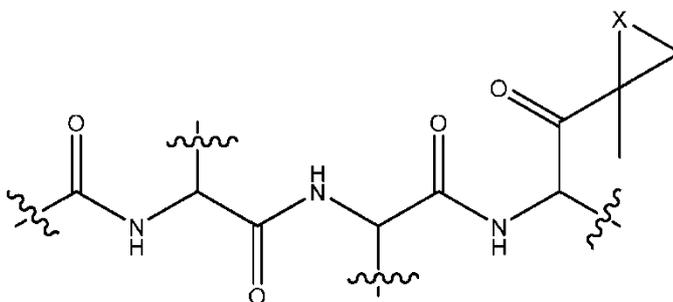
5 En algunos aspectos, los anticuerpos anti-CD38 descritos en el presente documento pueden comprender, por ejemplo, una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 31, 32 y 33, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 34, 35 y 36. Un ejemplo de dicho anticuerpo es el anticuerpo 38SB39, que comprende una cadena pesada que tiene una región variable VH representada por SEQ ID NO: 60 y una cadena ligera que tiene una región variable VL representada por SEQ ID NO: 48.

10 En algunos aspectos, los anticuerpos anti-CD38 descritos en el presente documento son anticuerpos humanizados que consisten en dos cadenas pesadas idénticas y en dos cadenas ligeras idénticas, en donde cada cadena consiste en una región constante y una región variable.

15 Como se usa en el presente documento, un "compuesto de carfilzomib" se refiere a carfilzomib (S)-4-metil-N-((S)-1-(((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-4-fenilbutanamido)pentanamida y derivados de carfilzomib. Como se usa en el presente documento, "derivados de carfilzomib" se refiere a compuestos que tienen 2-acetamido-N-(1-((1-(1-metilciclopropil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)propanamida, es decir,



20 que puede o puede no estar sustituido, como parte de su fórmula estructural. En algunos aspectos, los derivados de carfilzomib incluyen compuestos que tienen la siguiente estructura, que pueden o pueden no estar sustituidos, como parte de su esqueleto estructural:



en donde X se selecciona de O, NH, y N-alquilo C₁₋₆, preferentemente O. Los ejemplos de "derivados de carfilzomib" descritos en el presente documento incluyen los que se exponen en las patentes de EE. UU. N° 7.232.818; 7.417.042; 7.491.704; 7.737.112; 8.129.346; 8.207.125; 8.207.126; 8.207.127; y 8.207.297.

25 En algunos aspectos, el uno o más anticuerpos anti-CD38 se administran en una cantidad eficaz. Como se usa en el presente documento, una cantidad eficaz del uno o más anticuerpos anti-CD38 es una cantidad que da como resultado un efecto aditivo o sinérgico con el uno o más compuestos de carfilzomib. Como se usa en el presente documento, una "cantidad sinérgica" es una que da como resultado un efecto sinérgico. Como se usa en el presente documento, un "efecto sinérgico" se refiere al efecto de la combinación del uno o más anticuerpos anti-CD38 y el uno o más compuestos de carfilzomib que es superior a su efecto aditivo esperado. En algunos aspectos, el uno o más anticuerpos anti-CD38 se administran antes, durante y/o después de la administración del uno o más compuestos de carfilzomib. En algunos aspectos, el uno o más anticuerpos anti-CD38 y el uno o más compuestos de carfilzomib se co-administran en forma de una única composición, por ejemplo, como una mezcla.

35 Así, en algunos aspectos, la presente solicitud describe composiciones que comprenden una mezcla de al menos un anticuerpo anti-CD38 y al menos un compuesto de carfilzomib. En algunos aspectos, la mezcla comprende el al menos un anticuerpo anti-CD38 en una cantidad que da como resultado un efecto aditivo o sinérgico con el al menos un compuesto de carfilzomib en un sujeto cuando se administran ambos. En algunos aspectos, el al menos un anticuerpo anti-CD38 en la mezcla es uno que es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular

dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y al menos un compuesto de carfilzomib.

A efectos de la presente realización, los métodos y composiciones descritos en el presente documento no se limitan exclusivamente a los que se obtienen por asociación física de los anticuerpos anti-CD38 y el compuesto de carfilzomib, sino también a los que permiten una administración separada, que puede ser simultánea o separada durante un periodo de tiempo. Así, en algunos aspectos, la presente solicitud describe una primera composición que comprende el uno o más anticuerpos anti-CD38, y una segunda composición que comprende uno o más compuestos de carfilzomib. En algunos aspectos, el al menos un anticuerpo anti-CD38 es uno que es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y al menos un compuesto de carfilzomib. En algunos aspectos, la cantidad del uno o más anticuerpos anti-CD38 proporcionados en la primera composición es una que da como resultado un efecto aditivo o sinérgico con el al menos un compuesto de carfilzomib en la segunda composición en un sujeto cuando se administran ambos.

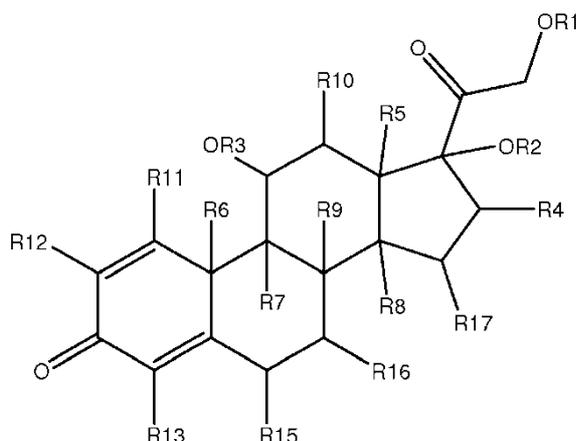
En algunos aspectos, la primera y segunda composiciones se pueden envasar en un kit. Así, en algunos aspectos, la presente solicitud describe kits que comprenden una primera composición que comprende el uno o más anticuerpos anti-CD38, y una segunda composición que comprende uno o más compuestos de carfilzomib. En algunos aspectos, la primera y segunda composición se pueden mezclar juntas antes de administrar a un sujeto. En algunos aspectos, la primera y segunda composiciones se pueden administrar o bien simultáneamente o bien secuencialmente (es decir, separadas durante un periodo de tiempo) para obtener la máxima eficacia, aditividad, sinergia, o una combinación de las mismas de la combinación. En algunos aspectos, la presente solicitud describe kits que comprenden al menos un anticuerpo anti-CD38 envasado junto con una etiqueta que tiene uno o más mensajes de que el anticuerpo anti-CD38 se debe o se debería administrar en combinación con carfilzomib y opcionalmente con dexametasona y/o un agente anticoagulante. Los kits según descritos el presente documento pueden comprender además uno o más mensajes de que el anticuerpo se debe o se debería administrar a un sujeto que padece un cáncer de la sangre tal como mieloma múltiple (por ejemplo, mieloma múltiple recidivante o mieloma múltiple resistente al tratamiento). En algunos aspectos, el uno o más anticuerpos anti-CD38 en los kits descritos en el presente documento son aquellos que son capaces de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

En algunos aspectos, las composiciones descritas en el presente documento son composiciones farmacéuticas. Como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende al menos un principio activo (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD38 o un compuesto de carfilzomib) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El experto en la técnica conoce bien los vehículos farmacéuticamente aceptables, y normalmente dependen de la vía de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden proporcionar en cualquier forma o formulación que sea adecuada para la vía de administración elegida, tal como, por ejemplo, una disolución en caso de una vía de administración intravenosa, por ejemplo, cápsulas, píldoras o comprimidos en caso de una vía de administración oral, etc.

Los médicos prescriptores pueden elegir la pauta posológica de los principios activos y de la composición farmacéutica descrita en el presente documento, basándose en su conocimiento de la técnica, que incluye información publicada por autoridades sanitarias. Por ejemplo, carfilzomib se administra normalmente por vía intravenosa. Según la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA), carfilzomib se podría administrar por vía intravenosa, por ejemplo, durante 2 a 10 minutos, en dos días consecutivos cada semana durante tres semanas (Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguido por un periodo de descanso de 12 días (Días 17 a 28). En algunos aspectos, la dosis recomendada del Ciclo 1 es 20 mg/m²/día y, si se tolera, las dosis del Ciclo 2 y ciclos posteriores se aumentan hasta 27 mg/m²/día. En algunos aspectos, los pacientes se hidratan antes y/o tras la administración. Puesto que, sin embargo, la coadministración del uno o más anticuerpos anti-CD38 y el uno o más compuestos de carfilzomib da como resultado un efecto aditivo o sinérgico, se puede ajustar por consiguiente la dosis del compuesto de carfilzomib, por ejemplo, cambiar la dosis y/o modificar la pauta posológica. Por supuesto, los médicos prescriptores podrían considerar qué dosis y pauta usar dependiendo de la afección y del estado de enfermedad del paciente y basándose en resultados clínicos y de laboratorio.

Como la FDA recomienda la premedicación con dexametasona antes de todas las dosis del Ciclo 1, durante el primer ciclo de aumento de dosis, y si se desarrollan o reaparecen síntomas de la reacción de infusión, los métodos y composiciones descritos en el presente documento pueden incluir además dexametasona, que es un miembro de la clase de los glucocorticoides de los fármacos esteroideos, y actúa de antiinflamatorio e inmunosupresor. Así, en algunos aspectos, los métodos de tratamiento descritos en el presente documento comprenden además administrar un compuesto de dexametasona al sujeto que está tratándose con el uno o más anticuerpos anti-CD38 y el uno o más compuestos de carfilzomib. Similarmente, las composiciones y los kits descritos en el presente documento que comprenden el uno o más anticuerpos anti-CD38 y/o el uno o más compuestos de carfilzomib pueden comprender además un compuesto de dexametasona. Como se usa en el presente documento, un "compuesto de dexametasona" se refiere a dexametasona ((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona) y derivados de dexametasona.

Como se usa en el presente documento, un "derivado de dexametasona" se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula estructural:



en donde R1-R17 son cada uno independientemente H, un halógeno, un alquilo, un alcoxi, amino, o una alquilamina.
 5 En algunas realizaciones preferidas, R1-R3 son H. En algunos aspectos preferidos, R4-R6 son metilo. En algunos aspectos preferidos, R7 es un halógeno, preferentemente flúor. En algunos aspectos preferidos, R8 es H. En algunos aspectos preferidos, R1-R3 son H, R4-R6 son metilo, R7 es un halógeno, preferentemente flúor, y R8 es H.

En algunos aspectos, el compuesto de dexametasona se puede administrar por vía oral. En algunos aspectos, el compuesto de dexametasona se puede administrar a la misma dosis o una dosis más baja que la dosis recomendada para dexametasona por la EMA.
 10

Las composiciones descritas en el presente documento se pueden usar como un medicamento y/o para su uso en la fabricación de un medicamento. En algunos aspectos, las composiciones descritas en el presente documento se pueden usar como un medicamento y/o para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un cáncer, tal como un tumor maligno hematológico de la sangre, médula ósea y/o ganglios linfáticos, preferentemente un cáncer de la sangre.
 15

Se citan varios documentos en todo el texto de la presente memoria descriptiva. Cada uno de los documentos en el presente documento (incluyendo cualquier artículo de revista o resumen, solicitud de patente publicada o sin publicar, patente concedida, especificaciones del fabricante, instrucciones, etc.). Sin embargo, no se reconoce que cualquier documento citado en el presente documento sea de hecho estado de la técnica en lo que respecta a la presente invención.
 20

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar la invención.

EJEMPLOS

Se proporcionó hu38SB19 en disolución a 5 mg/mL, almacenado a 4 °C. Se diluyó en solución salina estéril en preparación para la dosis, se almacenó a 4 °C y se usó en el plazo de 10 días desde la dilución.

25 Se obtuvo carfilzomib (PR-171) de Chemie Tek (CT-CARF 98). Se formuló carfilzomib en una disolución acuosa de 10 % (p/v) de sulfobutil éter-h-ciclodextrina (Cydex) y 10 mmol/L de citrato de sodio (pH 3,5), se preparó disolución madre de 2 mg/mL y se congeló a -80 °C, se diluyó diariamente con vehículo antes de la inyección. Carfilzomib se administró semanalmente qdx2 x 3 sem (iv).

30 *Ejemplo 1: Efecto de la administración de tanto el anticuerpo anti-CD38 como carfilzomib en un modelo de ratón de MM*

Estos estudios en este ejemplo se hicieron con la autorización de UCSF IACUC.

35 Se establecieron modelos de ratón de xenoinjerto de mieloma múltiple (MM) subcutáneo usando las líneas celulares NCI-H929 o RPMI-8226. Específicamente, se obtuvieron ratones Balb/c Scid hembra de 5-6 semanas de edad de Jackson Lab. Los ratones se alojaron durante 7-10 días antes de la implantación. Los ratones se alojaron en una sala dedicada en UCSF Mt Zion Animal Barrier Facility. Se obtuvieron células NCI-H929 y RPMI-8226 de la Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares, DSMZ, (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen), y se cultivaron en cultivo estéril en suspensión en matraces T225 del siguiente modo: NCI-H929: RPMI1640 + 20 % de FBS + L-glutamina 4 mM + piruvato de sodio 1 mM + mercaptoetanol 50 µM. RPMI-8226: RPMI1640 + 10 % de FBS + L-glutamina 4 mM.

En el momento de la implantación, se rasuraron los ratones en el flanco derecho y la región de los hombros y se anestesiaron con avertina ip. Se inyectaron sc células de MM suspensas en medio RPMI 1640 sin suero diluido 1:1 con Matrigel (BD) a una concentración de 1×10^8 células por mL en el flanco derecho en 100 μ L de volumen (1x10⁷ células) usando una jeringa de 1 mL y aguja 25 g. Los ratones se monitorizaron dos veces a la semana para la aparición de tumores y, una vez fueron visibles los tumores, se recogieron mediciones dos veces a la semana para peso corporal y volumen tumoral. Se usaron balanza electrónica y compases calibradores y los datos se recogieron directamente en un programa de gestión del estudio (Study Director). Cuando el volumen tumoral medio alcanzó aproximadamente 150-200 mm³, los ratones se distribuyeron en grupos de tratamiento de 8-10 ratones por grupo y empezó la administración.

La pauta posológica para hu38SB19 fue 2x/sem x 2 sem (iv, vena de la cola lateral) y carfilzomib fue semanalmente qdx2 x 3 sem (iv, vena lateral de la cola) (una vez al día, dos días a la semana durante tres semanas). Los niveles de dosis para su uso en los estudios de combinación son los siguientes:

Tipo de célula	Carfilzomib	hu38SB19
NCI-H929	2 mpk	0,5 mpk
RPMI 8226	2,5 mpk	15 mpk
mpk = mg por kg de peso corporal		

Se recogieron los datos usando balanza electrónica y compases calibradores usando una aplicación de gestión del estudio denominada StudyLog (Study Director). Los gráficos se toman directamente de la aplicación. Los resultados experimentales se proporcionan en las Figuras 1A-10B.

Basándose en los resultados del agente único de hu38SB19 y carfilzomib en modelos RPMI-8226 y NCI-H929 de xenoinjerto de mieloma múltiple, el modelo H929 parece ser un modelo más sensible a ambos agentes, mientras que el modelo RPMI parece ser más resistente a los tratamientos incluso a las dosis probadas más altas (Figuras 1A-7B). Por tanto, en los estudios de combinación, se eligió una dosis inferior a la óptima para cada agente para evaluar la actividad del tratamiento de combinación (carfilzomib + hu38SB19) en el modelo H929 mientras que se probaron dosis más altas de carfilzomib y hu38SB19 en el modelo RPMI.

Se determinó la actividad antitumoral según las normas de NCI basándose en la relación entre cambio del volumen tumoral medio de tratados / cambio del volumen tumoral medio del control x 100 (% de $\Delta T/\Delta C$). Bajos valores numéricos para $\Delta T/\Delta C$ describen actividad antitumoral más fuerte. La actividad antitumoral se define como $T/C \leq 40\%$ en el mínimo. $\Delta T/\Delta C < 10\%$ se considera alta actividad antitumoral.

En el modelo H929, hu38SB19 solo a 0,5 mg/kg/inyección (dos veces a la semana durante 2 semanas) fue inactivo con un % de $\Delta T/\Delta C$ de 74 %. El tratamiento con carfilzomib solo a 2 mg/kg (dos veces a la semana durante tres semanas) fue inactivo (68 % de $\Delta T/\Delta C$). La combinación de hu38SB19 (0,5 mg/kg/inyección) y carfilzomib (2 mg/kg/inyección) tuvo una actividad mucho mayor (regresión tumoral) con % de $\Delta T/\Delta C$ de -11 % (Figura 8). Los resultados se resumen en la Tabla 1.

Agente	Dosis en mg/kg (dosis total)	Programa de administración vía IV	% de $\Delta T/\Delta C$ (D69)	Actividad
PBS	-	2x/sem x 2 sem (IV)		
hu38SB19	0,5 (2)	2x/sem x 2 sem (IV)	74	Inactivo
Carfilzomib	2 (12)	2x/sem x 3 sem (IV)	68	Inactivo
hu38SB19 + Carfilzomib	0,5 (2) + 2 (12)	2x/sem x 2 sem (IV) + 2x/sem x 3 sem (IV)	-11	Altamente activo
% de $\Delta T/\Delta C$ Cambio de la mediana del volumen tumoral de los tratados / Cambio de la mediana del volumen tumoral del control x 100, IV=intravenosa, sem=semana, PBS: solución salina tamponada con fosfato				

Como se muestra en las Figuras 10A-10B, se obtuvieron resultados similares en los modelos de xenoinjerto RPMI-8226. En particular, en el Día 41, carfilzomib (3 mg/kg qdx2 cada sem x 3 sem) produjo 0/10 regresiones completas; hu38SB19 (3 mg/kg BIW x 2 sem) produjo 2/10 regresiones completas. Así, cabría esperar que la expectativa aditiva basada en la extrapolación para la combinación de carfilzomib y hu38SB19 fuera 2/10 regresiones completas. Sin embargo, la combinación de carfilzomib y hu38SB19 produjo sorprendentemente 5/8 regresiones completas, que es más de 3 veces el resultado esperado.

En tanto los modelos de xenoinjerto NCI-H929 como RPMI-8226, el tratamiento de combinación inhibió el crecimiento tumoral a un grado mucho mayor que el agente individual solo, que indica que la combinación de hu38SB19 y carfilzomib bloqueó el crecimiento de las células tumorales mediante posibles mecanismos sinérgicos. Carfilzomib es un inhibidor del proteasoma de segunda generación que fue recientemente autorizado para tratar pacientes con mieloma múltiple recidivante y resistente al tratamiento. La inhibición de la actividad del proteasoma por carfilzomib da como resultado un aumento de proteínas poliubiquinadas, que pueden provocar la detención del ciclo celular, apoptosis e inhibición del crecimiento tumoral. hu38SB19 ha demostrado múltiples mecanismos de acción que incluyen ADCC, CDC e inducción de la apoptosis directa.

Se ha informado que algunos anticuerpos contra CD38, tales como daratumumab, son capaces de inducir la apoptosis solo después de la reticulación con un anticuerpo secundario sin mucho efecto directo por sí mismo. Sin embargo, en estudios preclínicos, hu38SB19 demostró potente actividad pro-apoptósica directa en células tumorales sin reticulación. Así, esta propiedad única de hu38SB 19 puede también conducir a mayor destrucción de células tumorales cuando en combinación con carfilzomib se compara con otros anticuerpos contra CD38 combinados con carfilzomib.

Ejemplo 2: Efecto de la administración de tanto anticuerpo anti-CD38 como carfilzomib en seres humanos

Se puede realizar un estudio clínico para evaluar los efectos de un tratamiento con hu38SB19 combinado con carfilzomib y dexametasona a baja dosis en pacientes con un mieloma múltiple recidivante o mieloma múltiple resistente al tratamiento como se describe a continuación.

Los objetivos del estudio pueden incluir:

- Determinar la eficacia y la máxima dosis tolerada;
- Evaluar la seguridad, que incluye inmunogenicidad, de hu38SB19 en combinación con carfilzomib en mieloma múltiple recidivante o mieloma múltiple resistente al tratamiento. Se evalúa la intensidad, frecuencia e incidencia de todas las toxicidades;
- Evaluar la farmacocinética (FC) de hu38SB19 cuando se administra en combinación con carfilzomib y la FC de carfilzomib en combinación con hu38SB19 y opcionalmente dexametasona.
- Evaluar la relación entre efectos clínicos (acontecimiento adverso y/o respuesta tumoral) y parámetros farmacológicos (FC/farmacodinámica) y/o resultados biológicos (laboratorio correlativo);
- Estimar la actividad (velocidad de respuesta) usando los criterios de respuesta definidos por el Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma de hu38SB19 más carfilzomib y opcionalmente dexametasona; y
- Describir la supervivencia global, supervivencia sin progresión (SSP) y tiempo hasta la progresión de la enfermedad en pacientes tratados con esta combinación.

Se reclutan pacientes con mieloma múltiple recidivante que han recibido al menos dos tratamientos anteriores (incluyendo bortezomib y talidomida y/o lenalidomida) y cuya enfermedad tiene una respuesta menor o igual a 25 % a la terapia más reciente o tiene progresión de la enfermedad durante o en el plazo de 60 días desde la terapia más reciente. Los pacientes excluidos del ensayo son los que tienen niveles de bilirrubina total $\geq 2 \times$ límite superior de la normalidad (ULN); tasas de eliminación de creatinina <30 mL/min; insuficiencia cardíaca congestiva de Clase III a IV de la New York Heart Association; isquemia cardíaca sintomática; infarto de miocardio en el plazo de los últimos 6 meses; neuropatía periférica de grado 3 o 4, o neuropatía periférica de grado 2 con dolor; infecciones activas que requieren tratamiento; y efusión pleural.

Carfilzomib se administra por vía intravenosa durante 2 a 10 minutos en dos días consecutivos cada semana durante tres semanas, seguido por un periodo de descanso de 12 días (ciclo de tratamiento de 28 días), hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o durante un máximo de 12 ciclos. Los pacientes reciben 20 mg/m² en cada dosis en el Ciclo 1, y 27 mg/m² en ciclos posteriores. Para reducir la incidencia e intensidad de la fiebre, escalofríos violentos, escalofríos, disnea, mialgia y artralgia, se pueden administrar 4 mg de dexametasona por la boca o por infusión intravenosa antes de todas las dosis de carfilzomib durante el primer ciclo y antes de todas las dosis de carfilzomib durante el primer ciclo de aumento de dosis (27 mg/m²). La premedicación con dexametasona (4 mg por vía oral o por vía intravenosa) puede ser restablecida si estos síntomas reaparecen durante los ciclos posteriores. Se

pueden administrar dosis de hu38SB19 los mismos días que se administran las dosis de carfilzomib y/o en diferentes días. Cuando se administran en los mismos días, se pueden administrar hu38SB19 y carfilzomib al mismo tiempo como una composición o como dos composiciones separadas.

5 La duración del estudio para un paciente individual incluye un periodo de cribado para la inclusión de hasta 21 días, y al menos 4 semanas de tratamiento en ausencia de reacción adversa intensa, toxicidad limitante de la dosis o progresión de la enfermedad más hasta 60 días de seguimiento postratamiento. La duración total del estudio puede ser hasta un año.

Se pueden medir los siguientes parámetros durante y/o al final del estudio:

- 10 • Número de pacientes con acontecimientos adversos cuando se trataron con hu38SB19 en combinación con carfilzomib;
- Evaluación de la respuesta parcial, respuesta completa, supervivencia sin progresión y supervivencia;
- Evaluación de los siguientes parámetros FC: área bajo la curva (ABC), concentración máxima (C_{máx}) y semivida en plasma (T_{1/2})
- Número de receptores de CD38 ocupados por hu38SB19; y
- 15 • Número de anticuerpos anti-SAR en respuesta a hu38SB19.

Ejemplo 3: Eficacia del anticuerpo anti-CD38 en modelos de tumor in vivo de mieloma múltiple como agente único o en combinación con y carfilzomib

A. Materiales y métodos

20 Densidad de CD38: Se determinó la densidad de CD38 usando anti-CD38-PE Quantibrite (BD Biosciences; Cat. 342371) por los protocolos recomendados por el fabricante.

25 Reactivos y compuestos: Se proporcionó hu38SB19 por Sanofi Oncology en disolución a 5 mg/mL y se guardó a 4 °C. Se diluyó hu38SB19 en solución salina estéril en preparación para la dosis y se usó en el plazo de 10 días desde la dilución. Se administró hu38SB19 dos veces a la semana x 2 sem IV. Se obtuvo carfilzomib (PR-171) de Chemie Tek (CT-CARF 98). Carfilzomib se formuló en una disolución acuosa de 10 % (p/v) de sulfobutil éter- α -D-ciclodextrina (Cydex) y 10 mmol/L de citrato de sodio (pH 3,5), se preparó disolución madre de 2 mg/mL y se congeló a -80 °C, se diluyó diariamente con vehículo antes de la inyección. Carfilzomib se administró semanalmente qdx2 x 3 sem (iv).

Animales de prueba: Se obtuvieron ratones Balb/c Scid hembra de 5-6 semanas de edad de Jackson Lab. Los ratones se alojaron durante 7-10 días antes de la implantación de líneas celulares de mieloma múltiple (MM). Los ratones se alojaron en una sala dedicada en UCSF Mt. Zion Animal Barrier Facility.

30 Modelo de xenoinjerto: En el momento de la implantación, se rasuraron los ratones en el flanco derecho y la región de los hombros. Se inyectaron sc células de MM suspensas en medio RPMI 1640 sin suero diluido 1:1 con Matrigel (BD) a una concentración de 1×10^8 células por mL en el flanco derecho en 100 μ L de volumen (1×10^7 células) usando una jeringa de 1 mL y aguja 25 g. Los ratones se monitorizaron dos veces a la semana para la aparición de tumores y, una vez fueron visibles los tumores, se recogieron mediciones dos veces a la semana para peso corporal y volumen tumoral. Se usaron balanza electrónica y compases calibradores y los datos se recogieron directamente en un programa de gestión del estudio (Study Director). Cuando el volumen tumoral medio alcanzó aproximadamente 150-200 mm³, los ratones se distribuyeron en grupos de tratamiento de 8-10 ratones por grupo y se inició la administración.

B. Resumen y conclusiones

40 hu38SB19 es un anticuerpo anti-CD38 humanizado cuyos efectos anti-mieloma incorporan mecanismos de ADCC, CDC y apoptosis directa. La Figura 11 muestra la densidad de la superficie celular de CD38 en líneas celulares de mieloma múltiple. Véase Kim D, Park CY, Medeiros BC, Weissman IL. CD19-CD45 low/- CD38 high/CD138+ plasma cells enrich for human tumorigenic myeloma cells. *Leukemia*. 2012 Dec, 26(12):2530-7. Células plasmáticas de mieloma múltiple CD38-positivas demuestran densidades variables de la superficie celular de CD38. Todas las líneas celulares, con la excepción de XG-6, se informan como CD38-positivas. Véase Bataille R, Jégo G, Robillard N, et al. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica*. 2006 Sept, 91(9): 1234-40. La unión de hu38SB19 a CD38 también afecta la actividad enzimática de ADPRC de CD38. *In vivo*, hu38SB19 demuestra potentes efectos antitumorales en xenoinjertos de mieloma múltiple, una enfermedad ampliamente caracterizada por células plasmáticas neoplásicas que expresan CD38. La Figura 12 muestra que la administración de un agente único de hu38SB19 da como resultado la inhibición dependiente de la dosis del crecimiento tumoral en un modelo NCI-H929 en el flanco posterior. La magnitud y significancia de la inhibición del crecimiento tumoral al final del estudio aumentó al aumentar la dosis de hu38SB19. La Figura 13 muestra que una pauta combinada de hu38SB19 y carfilzomib da como resultado la

5 significativa inhibición del crecimiento tumoral en un modelo NCI-H929 de xenoinjerto que no es robustamente sensible a la terapia de un único agente con carfilzomib. Estos datos demuestran que el agente individual hu38SB19 inhibe el crecimiento de tumores NCI-H929 y se combina con dosis inferiores a las eficaces de carfilzomib para producir una inhibición significativa del crecimiento tumoral. Tomados conjuntamente, estos datos apoyan la evaluación adicional de hu38SB19, tanto como un agente individual como en combinación con las pautas de tratamiento de referencia, como posible terapia para el tratamiento de mieloma múltiple.

10 Habiendo así descrito las realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención, los expertos en la técnica deben observar que las divulgaciones en el interior son a modo de ejemplo solo. Por consiguiente, la presente invención no se limita a las realizaciones específicas como se ilustran en el presente documento, sino que solo se limita por las siguientes reivindicaciones.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> SANOFI

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

15 <120> COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS ANTI-CD38 Y CARFILZOMIB

<130> 034543.002WO1

<160> 81

20

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 5

25

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 1

30

Ser	Tyr	Gly	Met	Asn
1				5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

35

<213> Mus sp.

<400> 2

ES 2 808 565 T3

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Mus sp.

<400> 3

Arg Gly Phe Ala Tyr
1 5

10

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus sp.

15

<400> 4

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Met Asn
1 5 10 15

20

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

25

<400> 5

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

30

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

ES 2 808 565 T3

<400> 6

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Phe Thr
1 5

5 <210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

10 <400> 7

Asn Ser Gly Met Asn
1 5

<210> 8

15 <211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 8

20

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 5

25 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 9

30

Arg Gly Phe Val Tyr
1 5

<210> 10

ES 2 808 565 T3

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus sp.

5 <400> 10

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

<210> 11

10 <211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 11

15

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 12

<211> 9

20 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 12

25 Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

30 <213> Mus sp.

<400> 13

Asp Tyr Trp Met Gln
1 5

ES 2 808 565 T3

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

5 <213> Mus sp.

<400> 14

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

10 <210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

15 <400> 15

Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 16

20 <211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 16

25 <210> 17

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala
1 5 10

<211> 7

30 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 17

ES 2 808 565 T3

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile
1 5

5 <210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus sp.
<400> 18

10 Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr
1 5

<210> 19
<211> 5
<212> PRT
15 <213> Mus sp.
<400> 19

20 Gly Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 20
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus sp.
25 <400> 20

Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe Arg
1 5 10 15

Asp

30 <210> 21
<211> 10
<212> PRT

ES 2 808 565 T3

<213> Mus sp.

<400> 21

5 Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Mus sp.

<400> 22

15 Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

20 <213> Mus sp.

<400> 23

Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr
1 5

25 <210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

30 <400> 24

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr Thr
1 5

<210> 25

ES 2 808 565 T3

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

5 <400> 25

Ser Tyr Thr Leu Ser
1 5

<210> 26

10 <211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 26

15

Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 8

20 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 27

25

Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe
1 5

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

30 <213> Mus sp.

<400> 28

ES 2 808 565 T3

Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 29
<211> 7
5 <212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 29

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 30
<211> 9
15 <212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 30

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 31
<211> 5
25 <212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 31

Asn Phe Gly Met His
1 5

<210> 32
<211> 17
30 <212> PRT
<213> Mus sp.

ES 2 808 565 T3

<400> 32

Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val Lys
1 5 10 15

Gly

5 <210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 33

10

Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 34

<211> 11

15 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 34

20

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

25 <213> Mus sp.

<400> 35

30

Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser
1 5

<210> 36

<211> 9

ES 2 808 565 T3

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 36

5

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 37

<211> 336

10

<212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(336)

15

<400> 37

aac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct ctt ggg	48
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt gtt gag att tat	96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr	
20 25 30	
ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aaa cca gga cag cca ccc	144
Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
35 40 45	
aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc	192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala	
50 55 60	
agg ttc agt ggc agt ggg tct agg aca gag ttc acc ctc acc att gat	240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp	
65 70 75 80	
cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat	288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn	
85 90 95	
gag gat cca ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg	336
Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	
100 105 110	

20

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

ES 2 808 565 T3

<213> Mus sp.

<400> 38

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

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

Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
 85 90 95

5 Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 39

<211> 336

10 <212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

15 <222> (1)..(336)

<400> 39

ES 2 808 565 T3

gac att gta ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gag agt gtt gct att tat 96
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
 20 25 30

ggc aat agt ttt ctg aaa tgg ttc cag cag aaa ccg gga cag cca ccc 144
 Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192
 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc acc att aat 240
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
 65 70 75 80

cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt cag caa att aat 288
 Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
 85 90 95

gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 336
 Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 40

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 40

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

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

Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
 85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

10

ES 2 808 565 T3

<210> 41

<211> 324

<212> ADN

<213> Mus sp.

5

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(324)

10

<400> 41

gac att gtg atg gcc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gtt gga Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly 1 5 10 15	48
gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt act gtt Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val 20 25 30	96
gtg gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cga ctg att Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile 35 40 45	144
tac tcg gca tcc tat cgg tat att gga gtc cct gat cgc ttc act ggc Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly 50 55 60	192
agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala 65 70 75 80	240
gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt cct ccg tac Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr 85 90 95	288
acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg 100 105	324

<210> 42

15

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 42

20

Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

ES 2 808 565 T3

gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ttg tcc aca tca gtt gga 48
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

gac agg gtc agt atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg gtt act gct 96
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala
 20 25 30

gtt gcc tgg ttt caa cag aaa cca gga caa tct cca aaa cta ctg att 144
 Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

tat tcg gca tcc cac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
 Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ttc acc atc atc agt gtg cag gct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt caa caa cat tat act act ccc acg 288
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr
 85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gac ttc aga cgg 324
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg
 100 105

<210> 44

5 <211> 108

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 44

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg
 100 105

ES 2 808 565 T3

<210> 45

<211> 324

<212> ADN

<213> Mus sp.

5

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(324)

10

<400> 45

gac act gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ata tcc aca tca gtt gga Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly 1 5 10 15	48
gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gtt gtg ggt agt gct Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala 20 25 30	96
gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile 35 40 45	144
tac tgg gca tcc acc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly 50 55 60	192
agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser 65 70 75 80	240
gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat ccg tac Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr 85 90 95	288
acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg 100 105	324

15

<210> 46

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus sp.

20

<400> 46

ES 2 808 565 T3

```

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly
1          5          10          15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
          20          25          30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
          50          55          60

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
          85          90          95

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

```

<210> 47

<211> 324

5 <212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(324)

<400> 47

gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48

ES 2 808 565 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat 96
 Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
 20 25 30
 gtt gcc tgg tat caa cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att 144
 Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
 35 40 45
 tat tcg gcg tcc tcc cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192
 Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 agt gga tct ggg aca ctt ttc act ctc acc atc aac aat gtg cag tct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc 288
 Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95
 acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 324
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 48

<211> 108

5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

10

ES 2 808 565 T3

<210> 49

<211> 342

<212> ADN

<213> Mus sp.

5

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(342)

10

<400> 49

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag	48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu	
1 5 10 15	
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca agc tac	96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr	
20 25 30	
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg	144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met	
35 40 45	
ggc tgg ata aac acc tac act gga gaa cca aca tat gct gat gac ttt	192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe	
50 55 60	
aag gga cgt ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt	240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe	
65 70 75 80	
ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt	288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys	
85 90 95	
gta aga cgc ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc	336
Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val	
100 105 110	
tct gca	342
Ser Ala	

<210> 50

15

<211> 114

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 50

20

ES 2 808 565 T3

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag	48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu	
1 5 10 15	
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tct	96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser	
20 25 30	
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg	144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met	
35 40 45	
ggc tgg ata aac acc tac act gga gag ccg aca tat gct gat gac ttc	192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe	
50 55 60	
aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc tct gcc tat	240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr	
65 70 75 80	
ttg cag atc agt aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt	288
Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys	
85 90 95	
gca aga agg ggt ttt gtt tac tgg ggc caa ggg act ctg gta act gtc	336
Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val	
100 105 110	
tct gca	342
Ser Ala	

<210> 52

<211> 114

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 52

ES 2 808 565 T3

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ala

<210> 53

<211> 360

5 <212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(360)

<400> 53
 cag gtt cag ctc cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg act 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 tca gtg aag ttg tcc tgt aag gct tct ggc tac acc ttt act gac tac 96
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gag tgg att 144
 Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

ES 2 808 565 T3

```

ggg act att tat cct gga gat ggt gat act ggg tac gct cag aag ttc      192
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
   50                               55                               60

aag ggc aag gcc aca ttg act gcg gat aaa tcc tcc aaa aca gtc tac      240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
   65                               70                               75                               80

atg cac ctc agc agt ttg gct tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt      288
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                   85                               90                               95

gca aga ggg gat tac tac ggt agt aat tct ttg gac tat tgg ggt caa      336
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
                   100                               105                               110

gga acc tca gtc acc gtc tcc tca      360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
                   115                               120

```

<210> 54

<211> 120

5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 54

```

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

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

Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
                   35                               40                               45

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

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

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

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
                   100                               105                               110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
                   115                               120

```

10

<210> 55

ES 2 808 565 T3

<211> 357
 <212> ADN
 <213> Mus sp.

5 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(357)

<400> 55

10

cag gtc cag tta cag caa tct gga cct gaa ctg gtg agg cct ggg gcc	48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala	
1 5 10 15	
tca gtg aag att tcc tgc aaa act tct ggc tac gca ttc agt ggc tcc	96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser	
20 25 30	
tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggt cta gag tgg att	144
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	
gga cgg att tat ccg gga gat gga gat atc att tac aat ggg aat ttc	192
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe	
50 55 60	
agg gac aag gtc aca ctg tct gca gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac	240
Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr	
65 70 75 80	
atg cag ctc agc agc ctg acc tct gtg gac tct gcg gtc tat ttt tgt	288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys	
85 90 95	
tcg aga tgg ggg aca ttt acg ccg agt ttt gac tat tgg ggc caa ggc	336
Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
100 105 110	
acc act ctc aca gtc tcc tca	357
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser	
115	

<210> 56
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

15

<400> 56

ES 2 808 565 T3

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

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

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
 50 55 60

Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 57

5 <211> 351

<212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

10 <221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 57

ES 2 808 565 T3

gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly 1 5 10 15	48
tcc ctg aaa ctc tcc tgt gaa gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr 20 25 30	96
acc ctg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag acg agg ctg gag tgg gtc Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val 35 40 45	144
gca acc att agt att ggt ggt cgc tac acc tat tat cca gac agt gtg Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val 50 55 60	192
gag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr 65 70 75 80	240
ctg caa atg aac agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys 85 90 95	288
aca aga gat ttt aat ggt tac tct gac ttc tgg ggc caa ggc acc act Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr 100 105 110	336
ctc aca gtc tcc tca Leu Thr Val Ser Ser 115	351

<210> 58

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 58

ES 2 808 565 T3

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 59

<211> 360

5 <212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(360)

<400> 59

aat gta cag ctg gta gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg 48
 Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt aac ttt 96
 Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
 20 25 30
 gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag ggt ctg gag tgg gtc 144
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 gca tac att cgt agt ggc agt ggt acc atc tac tat tca gac aca gtg 192
 Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val
 50 55 60

ES 2 808 565 T3

```

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac acc ctg ttc      240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe
65              70              75              80

ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt      288
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85              90              95

gca aga tcc tac tat gat ttc ggg gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa      336
Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100             105             110

ggg act ctg gtc act gtc tct gca      360
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115             120

```

<210> 60

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 60

```

Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1              5              10

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
20             25             30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100            105            110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115             120

```

10

<210> 61

<211> 324

<212> ADN

15 <213> Homo sapiens

ES 2 808 565 T3

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(324)

5 <400> 61

gat atc gta atg acc cag tcc cac ctg agt atg agt acc tcc ctg gga	48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
gat cct gtg tca atc act tgc aag gcc tca cag gat gtg agc acc gtc	96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val	
20 25 30	
gtt gct tgg tat cag cag aag ccc ggg caa tca ccc aga cgt ctc atc	144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile	
35 40 45	
tac tca gca tca tac cgt tac atc ggg gtg cct gac cga ttt act ggc	192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly	
50 55 60	
tct ggc gct ggc aca gat ttc acc ttt aca att agt tcc gtc cag gcc	240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala	
65 70 75 80	
gaa gac ctg gcc gtg tac tac tgc cag cag cac tac agt ccc cca tac	288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr	
85 90 95	
act ttc ggg gga ggg act aag ctc gaa atc aaa cgt	324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	
100 105	

<210> 62

10 <211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

15

ES 2 808 565 T3

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1          5          10          15

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
          20          25          30

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

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

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65          70          75          80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
          85          90          95

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

```

<210> 63

5 <211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

10 <221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 63

ES 2 808 565 T3

```

gac att gtt atg gct caa agc cat ctg tct atg agc aca tct ctg gga      48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1           5           10           15

gat cct gtg tcc atc act tgc aaa gcc agt caa gac gtg tct aca gtt      96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
           20           25           30

gtt gca tgg tat caa cag aag cca gcc cag tca ccc aga cgg ctc att     144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
           35           40           45

tac tca gct tct tac cga tac atc ggg gtc cct gac aga ttt aca ggt     192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
           50           55           60

agt ggg gcc ggt act gac ttc act ttt act atc tca tcc gta caa gcc     240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
           65           70           75           80

gaa gac ctg gca gta tat tac tgc cag caa cat tat tcc cca ccc tac     288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
           85           90           95

aca ttc ggc ggg ggt act aag ctg gaa att aaa cgt                     324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
           100           105

```

<210> 64

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

```

Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1           5           10           15

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
           20           25           30

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

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

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
           65           70           75           80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
           85           90           95

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

```

10

ES 2 808 565 T3

<210> 65

<211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

5

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(360)

10

<400> 65

```

cag gta cag ctc gtt cag tcc ggc gcc gag gta gct aag cct ggt act      48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
1                               5                               10                               15

tcc gta aaa ttg tcc tgt aag gct tcc ggg tac aca ttt aca gac tac      96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
                20                               25                               30

tgg atg cag tgg gta aaa cag cgg cca ggt cag ggc ctg gag tgg att     144
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
                35                               40                               45

gga aca ata tat ccc ggc gac ggc gac aca ggc tat gcc cag aag ttt     192
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
                50                               55                               60

caa ggc aag gca acc ctt act gct gat aaa tct tcc aag act gtc tac     240
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
                65                               70                               75                               80

atg cat ctg tct tcc ttg gca tct gag gat agc gct gtc tat tac tgt     288
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                               90                               95

gct agg ggg gac tac tat ggg tca aat tcc ctg gat tac tgg ggc cag     336
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
                100                               105                               110

ggc acc agt gtc acc gtg agc agc                                     360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
                115                               120

```

<210> 66

15

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

20

ES 2 808 565 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 67

<211> 324

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(324)

<400> 67

gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc acc atc tcc acc tct gtg ggc 48
 Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
 20 25 30
 gtg gcc tgg tat cag cag aag cct gcc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gac cgg ttc acc ggc 192
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

ES 2 808 565 T3

50	55	60	
tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc			240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser			
65	70	75	80
gac gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac			288
Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr			
	85	90	95
acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt			324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
	100	105	

<210> 68

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly																			
1				5					10						15				
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala																			
			20					25							30				
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile																			
			35				40							45					
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly																			
			50			55								60					
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser																			
65					70					75									80
Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr																			
				85						90									95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg																			
			100							105									

10

<210> 69

<211> 324

<212> ADN

15 <213> Homo sapiens

<220>

ES 2 808 565 T3

<221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 69

5

```

gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc tcc atc tcc acc tcc atc ggc      48
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly
1           5           10           15

gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc      96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
                20           25           30

gtg gcc tgg tat cag cag aag cct gcc cag tcc cct aag ctg ctg atc      144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
                35           40           45

tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc gcc gtg cct gcc cgg ttc acc ggc      192
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly
                50           55           60

tcc gcc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc      240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65           70           75           80

gag gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac      288
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
                85           90           95

acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt      324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
                100           105

```

<210> 70

10

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

15

ES 2 808 565 T3

```

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly
1          5          10          15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
          20          25          30

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
          85          90          95

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

```

<210> 71

<211> 351

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(351)

<400> 71

ES 2 808 565 T3

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc ggc gga ctg gtg aag cct ggc ggc 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg agg ctg tcc tgt gag gcc tcc ggc ttc acc ttc tcc tcc tac 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

acc ctg tcc tgg gtg agg cag acc cct ggc aag ggc ctg gag tgg gtg 144
 Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

gcc acc atc tcc atc ggc ggc agg tac acc tac tac cct gac tcc gtg 192
 Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc cgg gac aac gcc aag aac acc ctg tac 240
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

ctg cag atg aac tcc ctg aag tcc gag gac acc gcc atg tac tac tgt 288
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

acc cgg gac ttc aac ggc tac tcc gac ttc tgg ggc cag ggc acc aca 336
 Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

ctg acc gtg tcc tcc 351
 Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 72

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

10

ES 2 808 565 T3

	50					55						60				
	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
	65					70					75				80	
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95	
	Thr	Arg	Asp	Phe	Asn	Gly	Tyr	Ser	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
				100					105					110		
	Leu	Thr	Val	Ser	Ser											
				115												

<210> 73

<211> 36

5 <212> ADN

<213> Mus sp.

<400> 73

ggaggatcca tagacagatg ggggtgctgt ttggc 36

10

<210> 74

<211> 32

<212> ADN

<213> Mus sp.

15

<400> 74

ggaggatccc ttgaccaggc atcctagagt ca 32

<210> 75

20 <211> 32

<212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

25 <221> característica_misc

<222> (1)..(32)

<223> las bases mixtas se definen como sigue: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K= G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

- <400> 75
 cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tc 32
- 5 <210> 76
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Mus sp.
- 10 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)..(35)
 <223> las bases mixtas se definen como sigue: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K= G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T
- 15 <400> 76
 cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tcwgg 35
- <210> 77
- 20 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Mus sp.
- <220>
- 25 <221> característica_misc
 <222> (1)..(31)
 <223> las bases mixtas se definen como sigue: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K= G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T
- 30 <400> 77
 ggagctcgay attgtgmtsa cmcarwctmc a 31
- <210> 78
- <211> 46
- 35 <212> ADN
 <213> Mus sp.

ES 2 808 565 T3

<400> 78

tatagagctc aagcttggat ggtggaaga tggatacagt tgggtc 46

<210> 79

5 <211> 21

<212> ADN

<213> Mus sp.

<400> 79

10 atggagtcac agattcaggt c 21

<210> 80

<211> 32

<212> ADN

15 <213> Mus sp.

<400> 80

tttgaattc cagtaacttc aggtgtccac tc 32

20 <210> 81

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25 <400> 81

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-CD38 para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple en un sujeto, en donde el tratamiento comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 en combinación con carfilzomib,
- 5 en donde el sujeto ha recaído después de al menos dos terapias previas para mieloma múltiple con bortezomib, talidomida y/o lenalidomida, o ha sido resistente a la terapia previa para mieloma múltiple,
- en donde el anticuerpo anti-CD38 comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 13, 81 y 15 y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 16, 17 y 18.
2. El anticuerpo anti-CD38 para su uso según la reivindicación 1, en donde
- 10 dicho anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 66 y una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en o SEQ ID NO: 62 o SEQ ID NO: 64.
3. El anticuerpo anti-CD38 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el tratamiento comprende además administrar dexametasona.
- 15 4. El anticuerpo anti-CD38 para el uso según la reivindicación 1 o 2, en donde:
- (a) el anticuerpo anti-CD38 se administra por vía intravenosa;
 - (b) el carfilzomib se administra por vía intravenosa;
 - (c) la dexametasona se administra por vía oral;
 - (d) el anticuerpo anti-CD38 y el carfilzomib se administran secuencialmente; o
 - 20 (e) el anticuerpo anti-CD38, el carfilzomib y la dexametasona se administran secuencialmente.

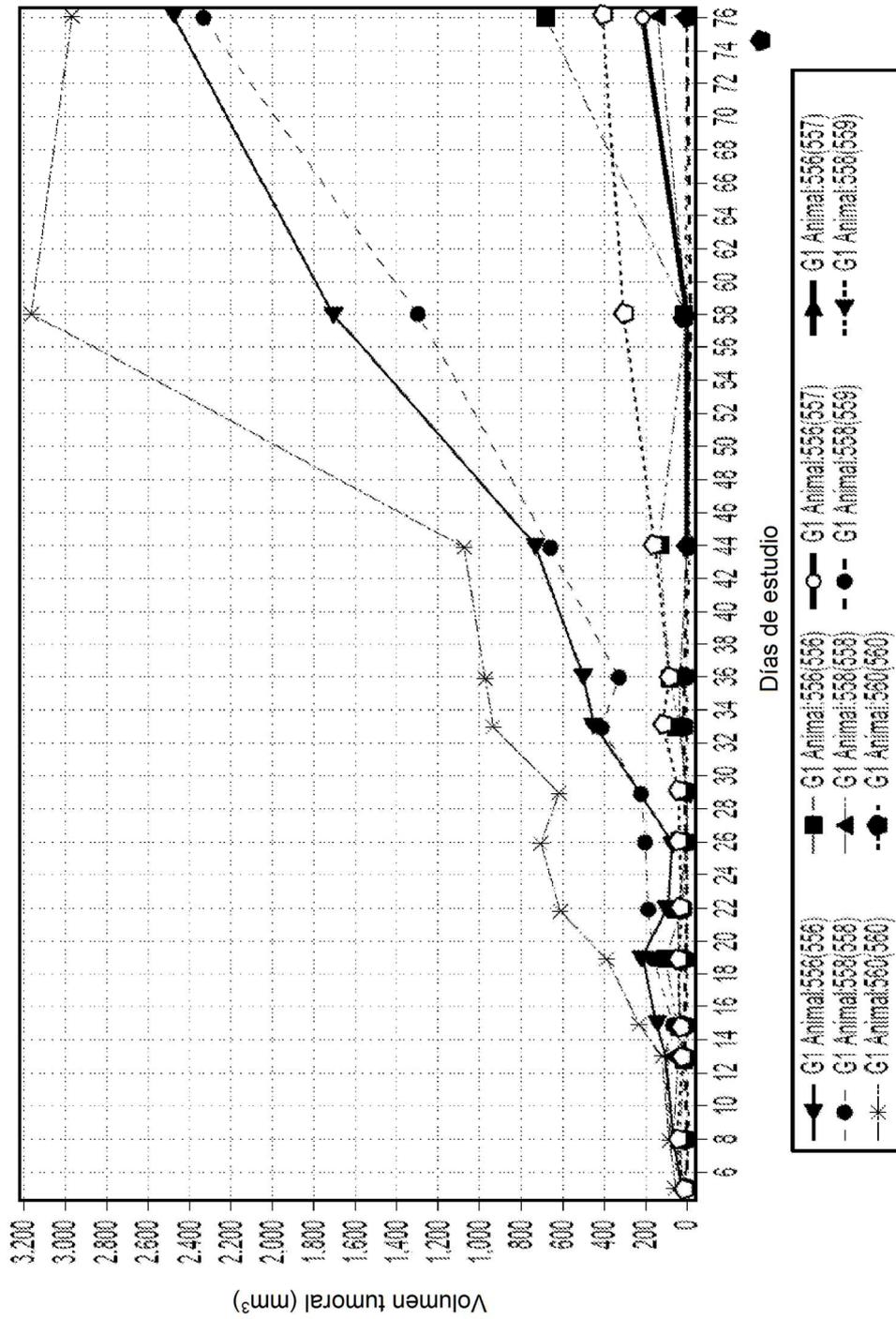


Fig. 1A

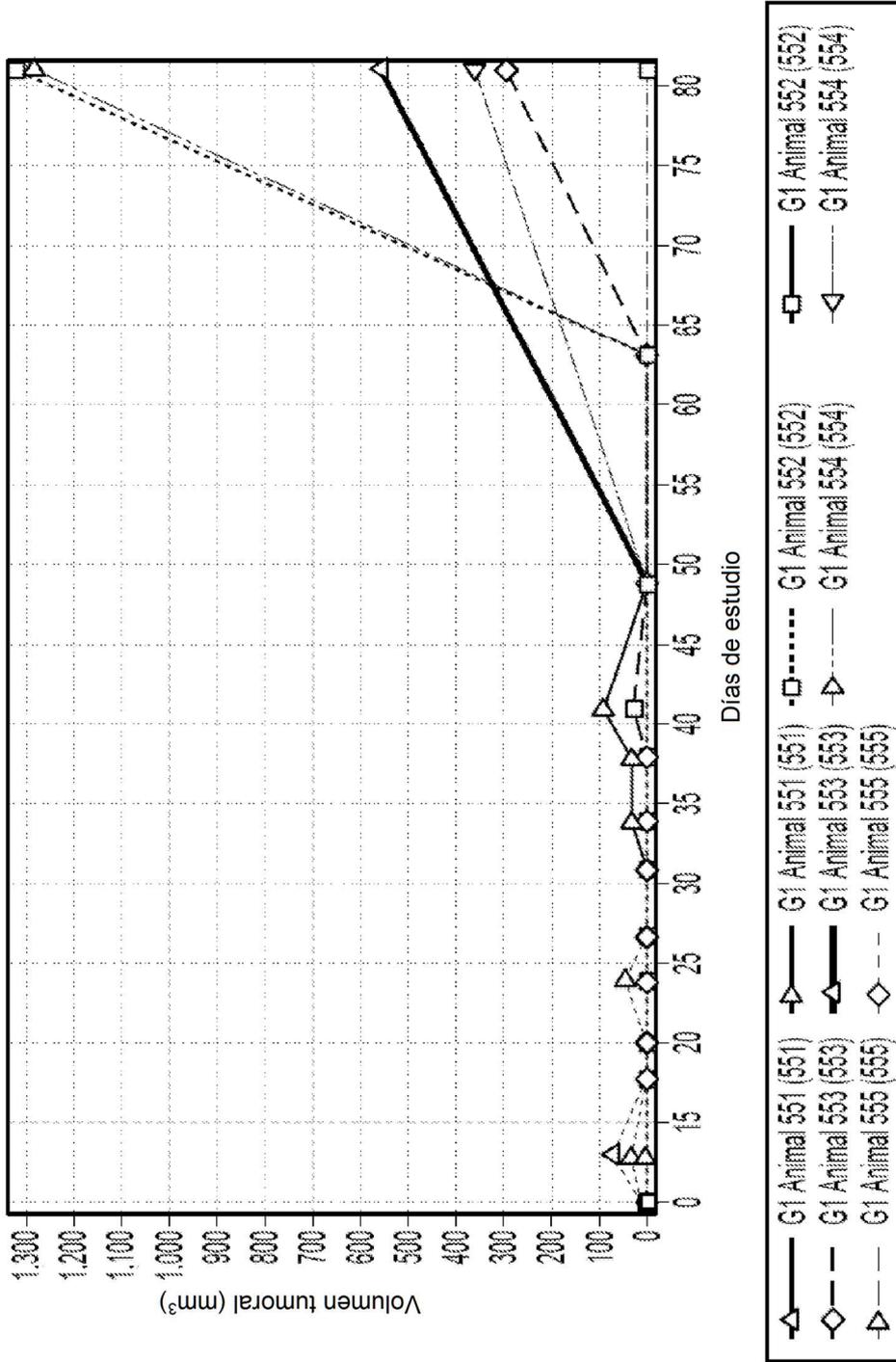


Fig. 1B

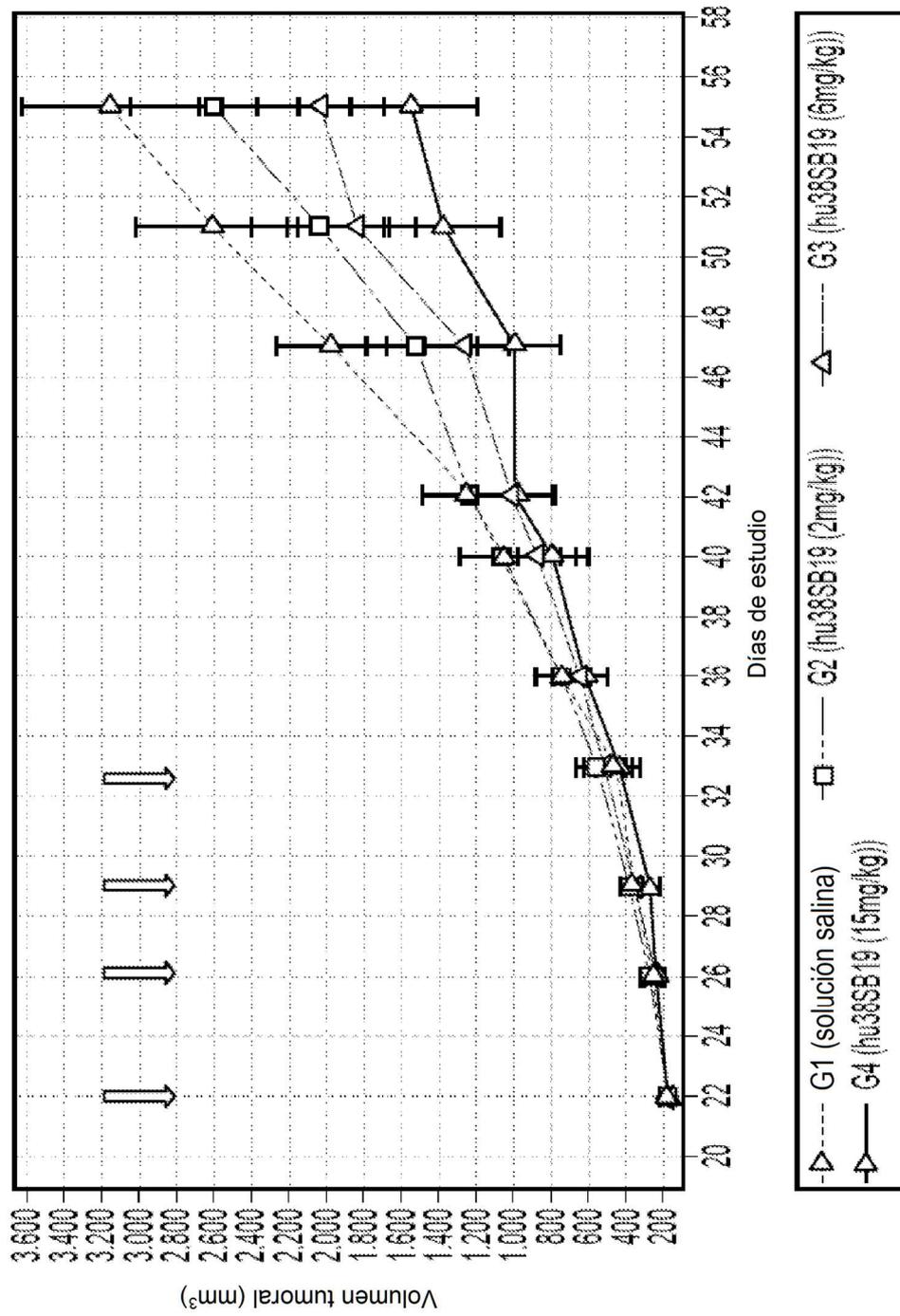


Fig. 2A

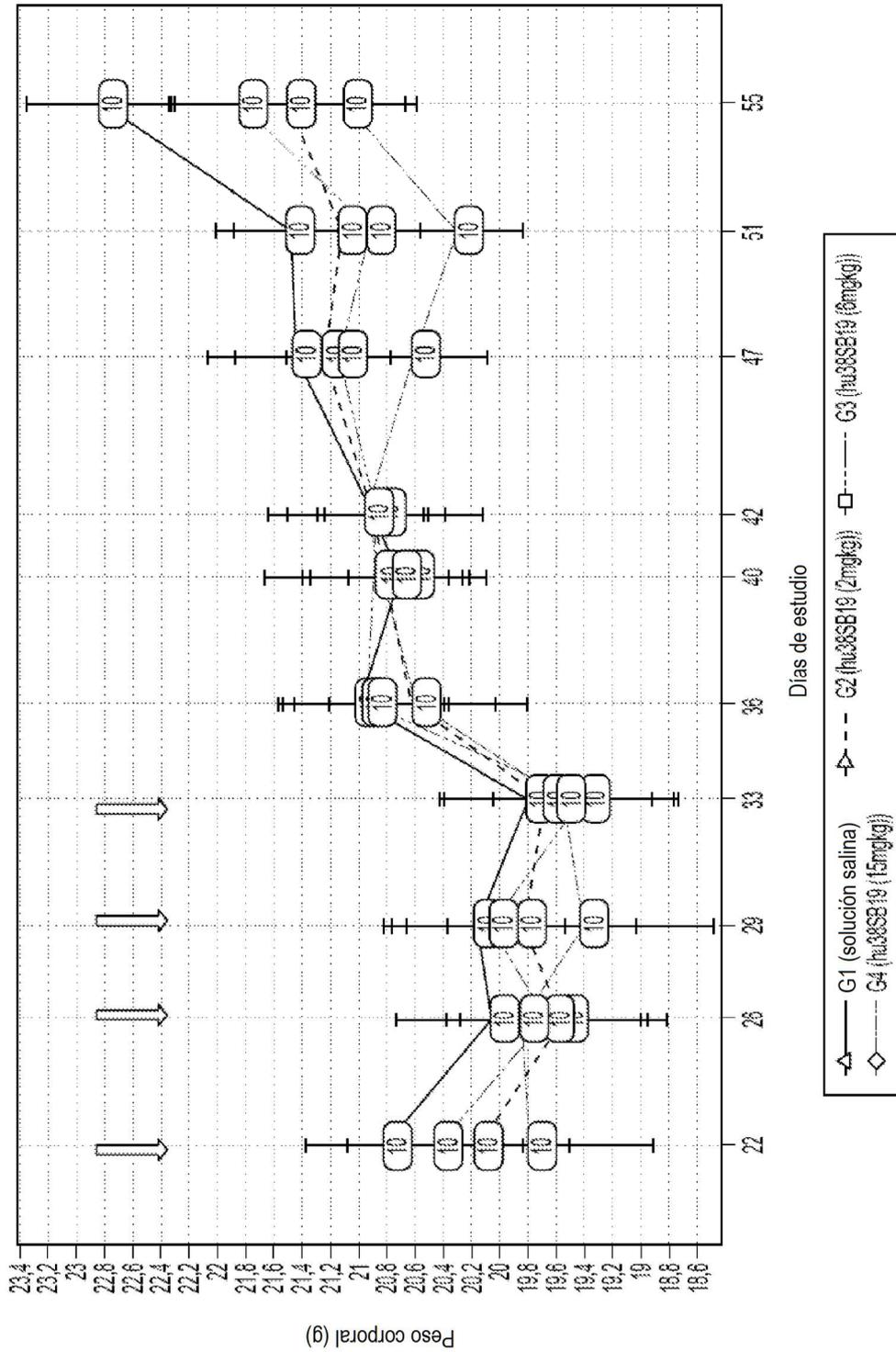


Fig. 2B

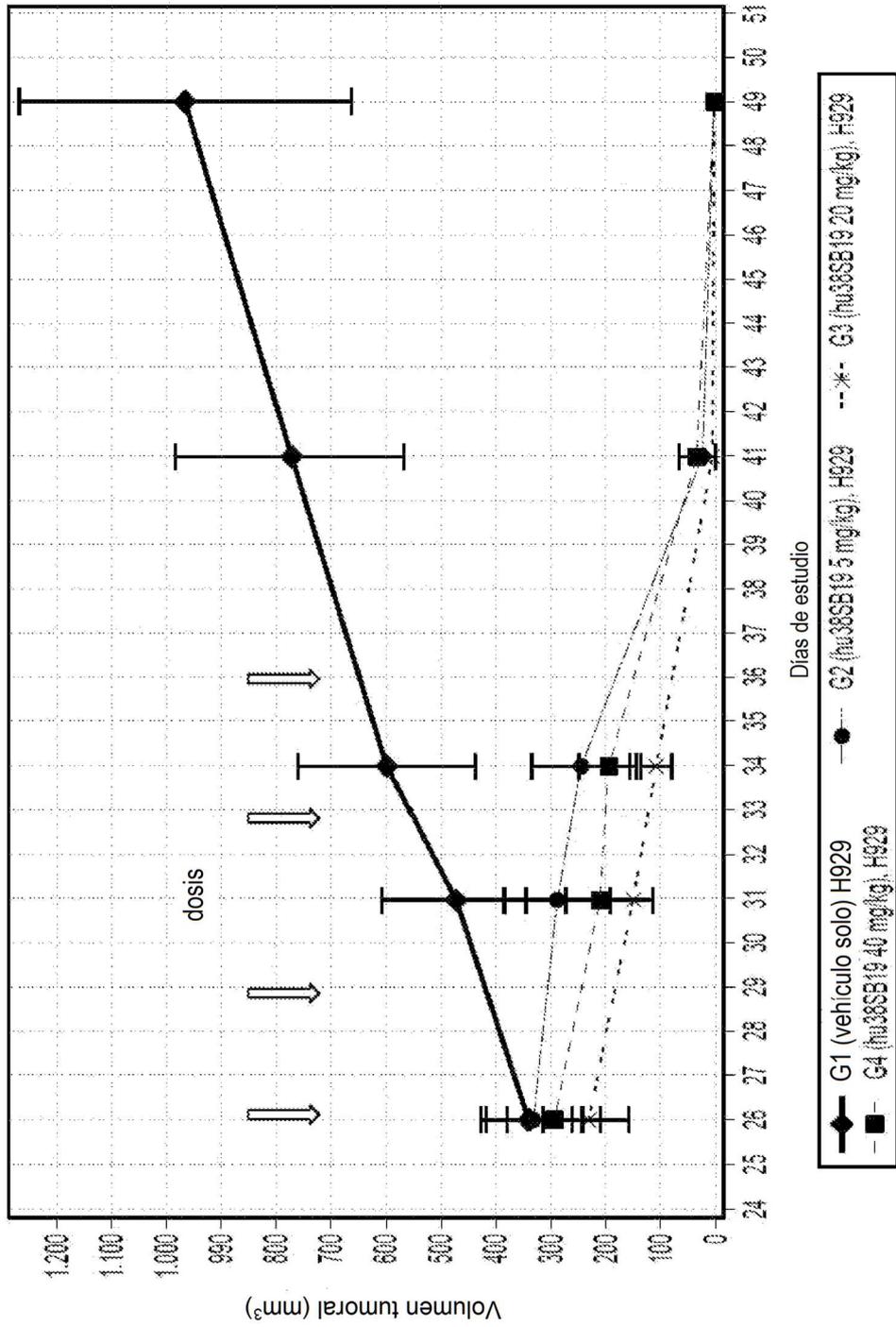


Fig. 3A

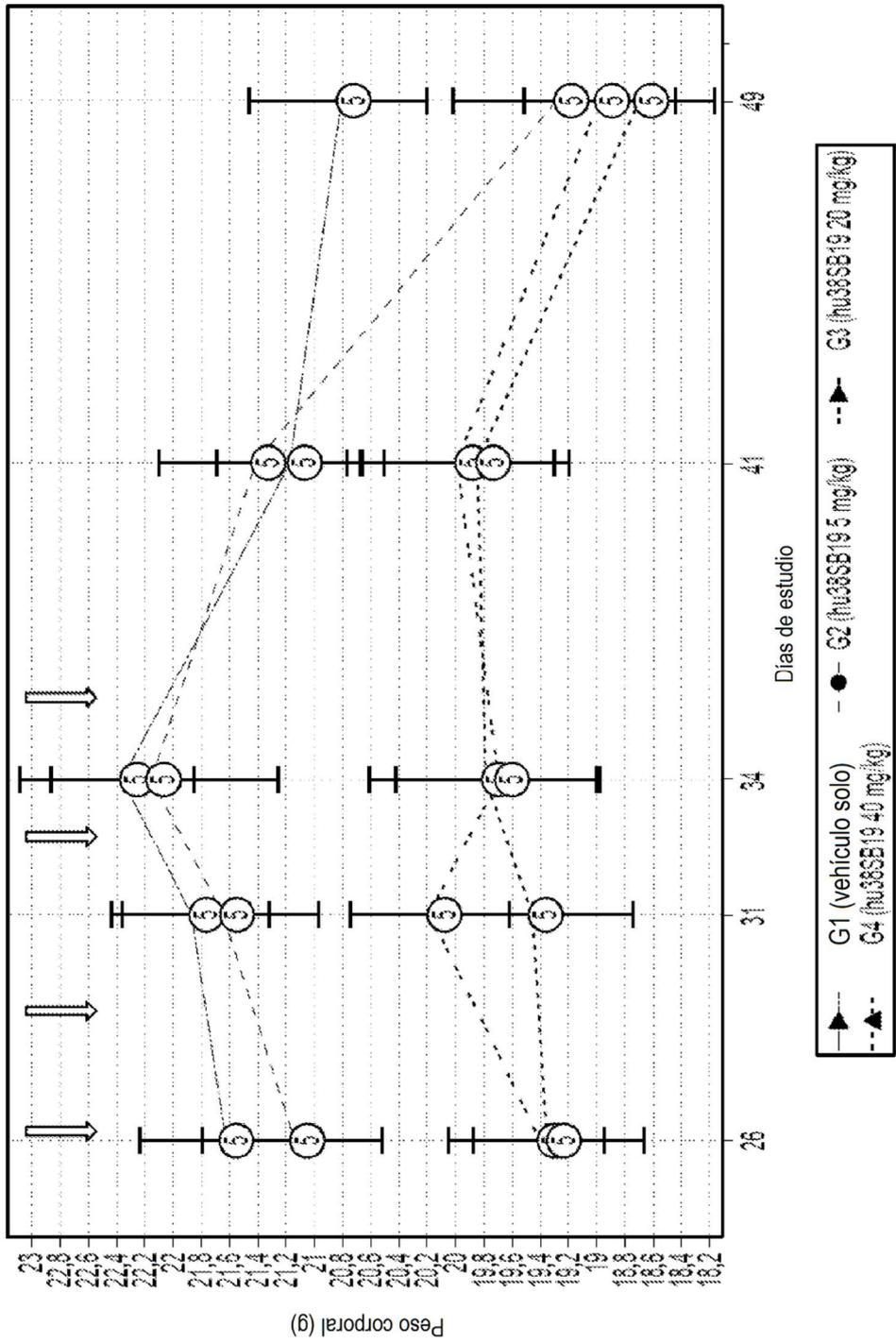


Fig. 3B

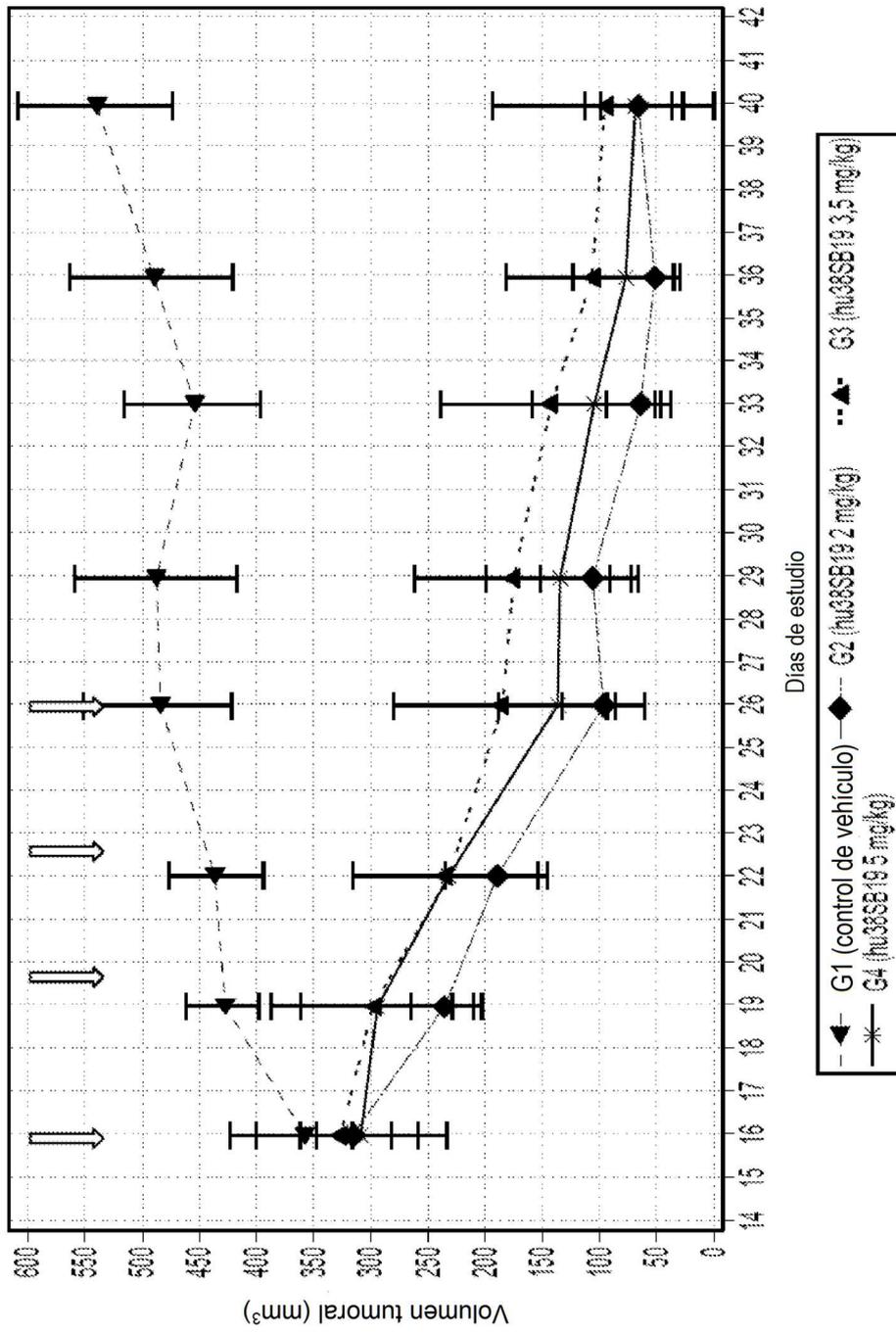


Fig. 4A

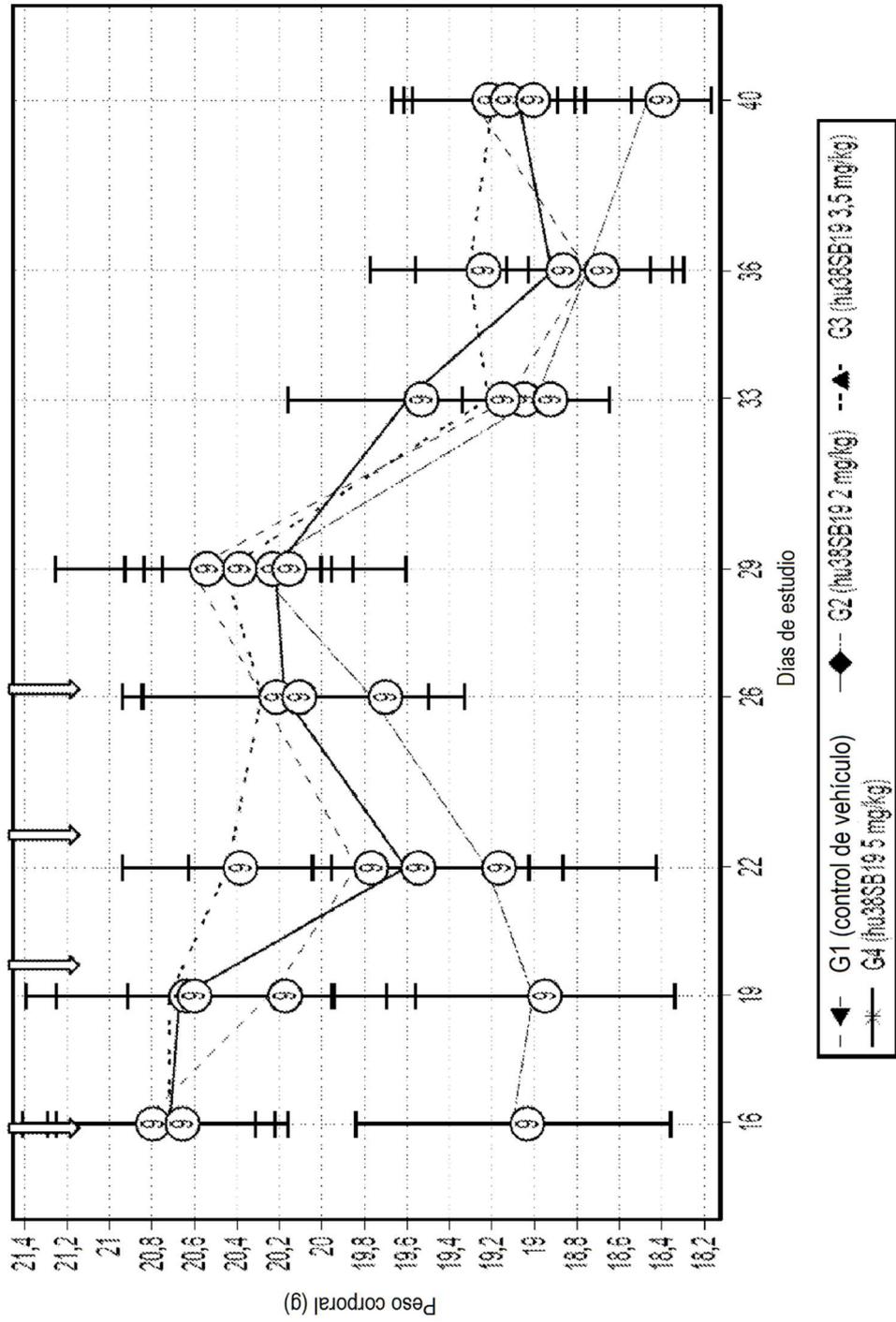


Fig. 4B

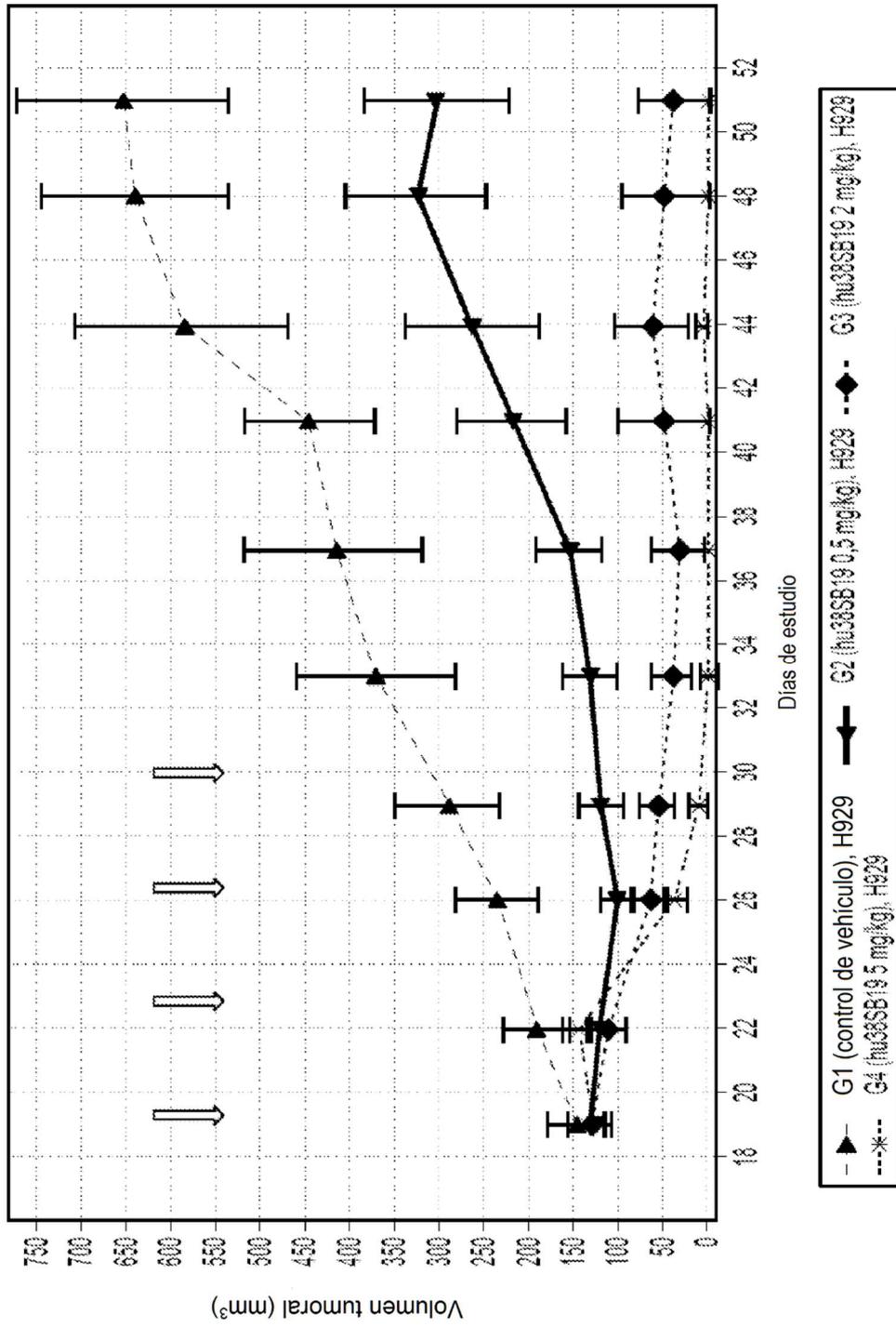


Fig. 5A

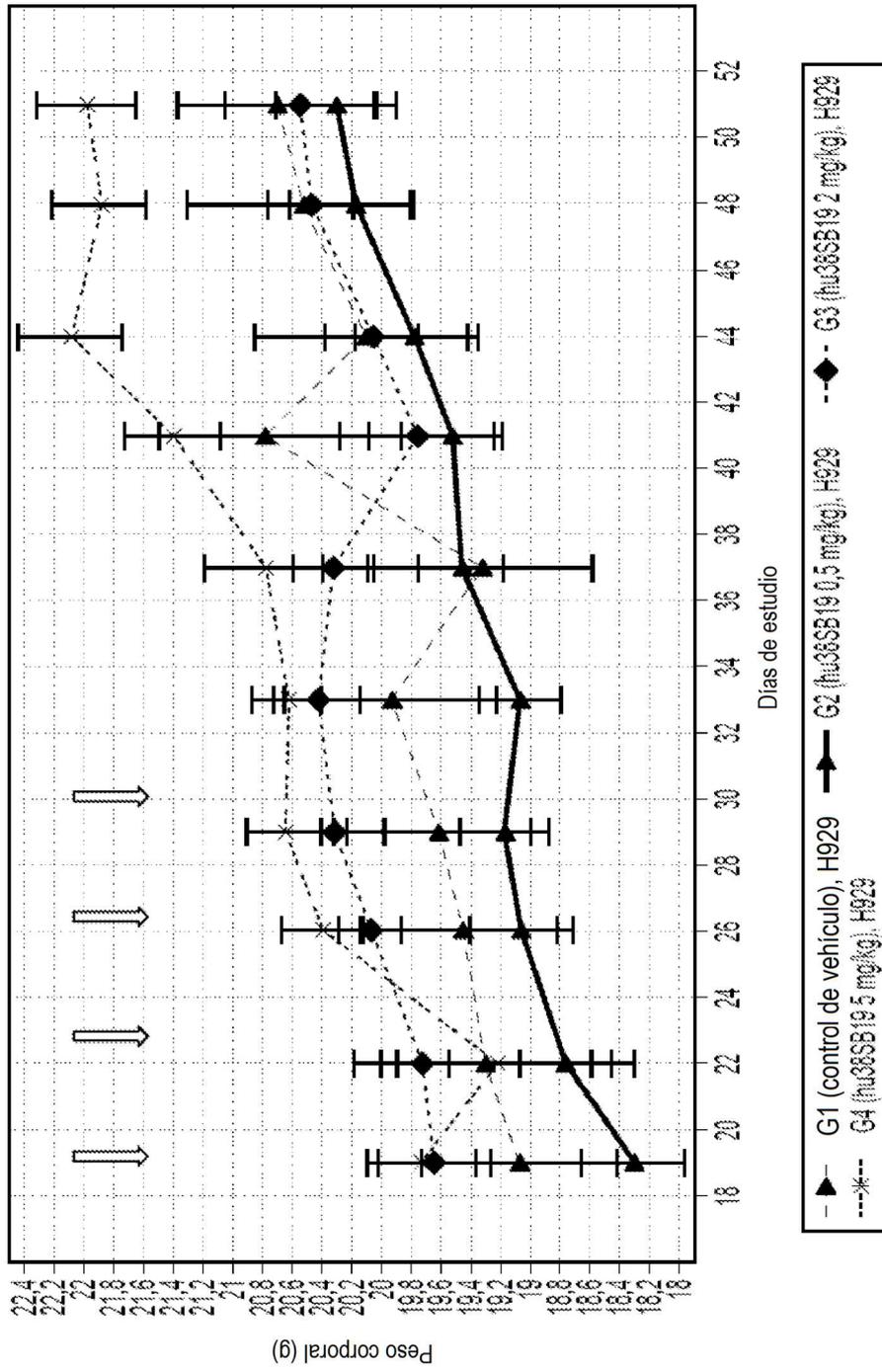


Fig. 5B

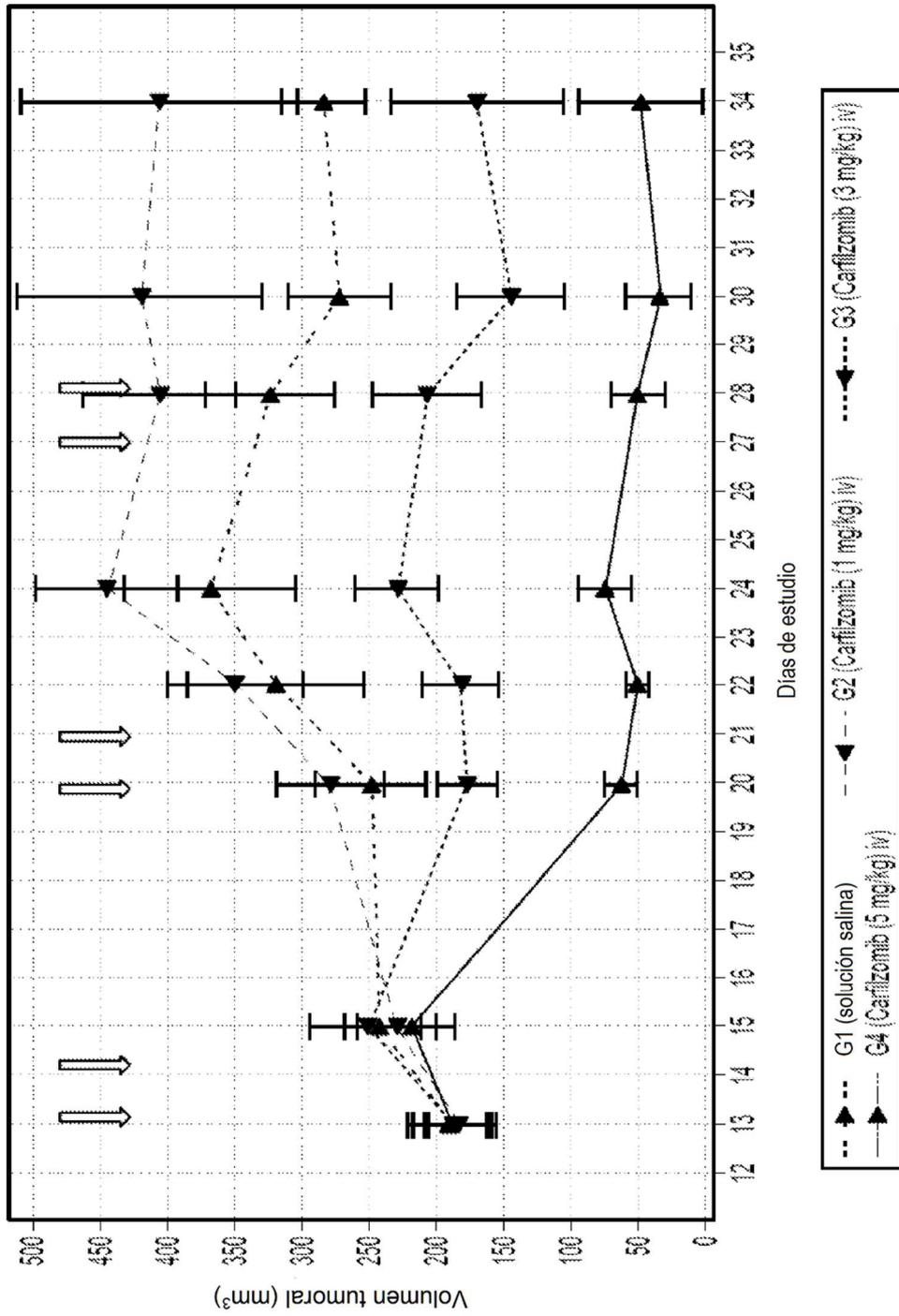


Fig. 6A

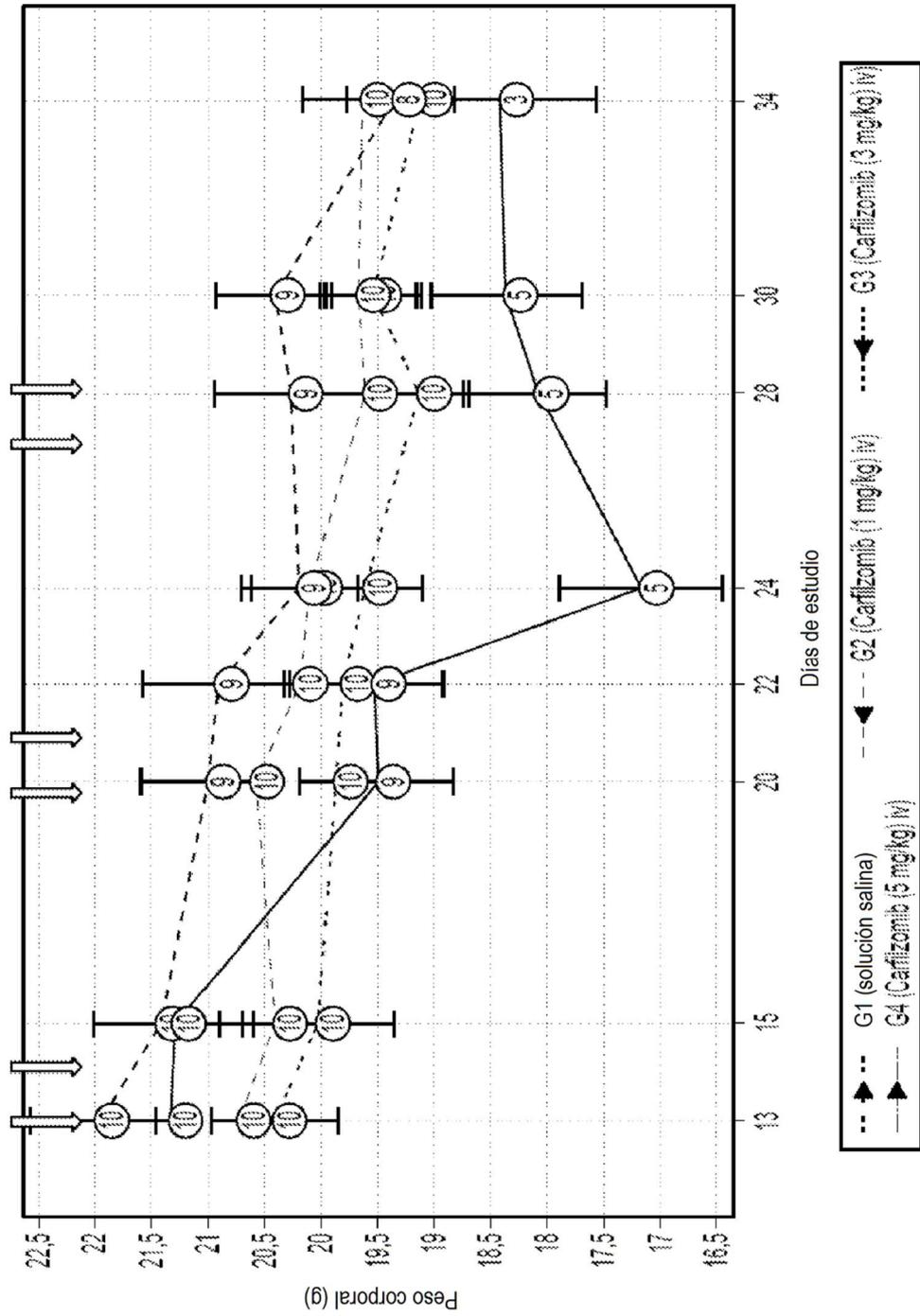


Fig. 6B

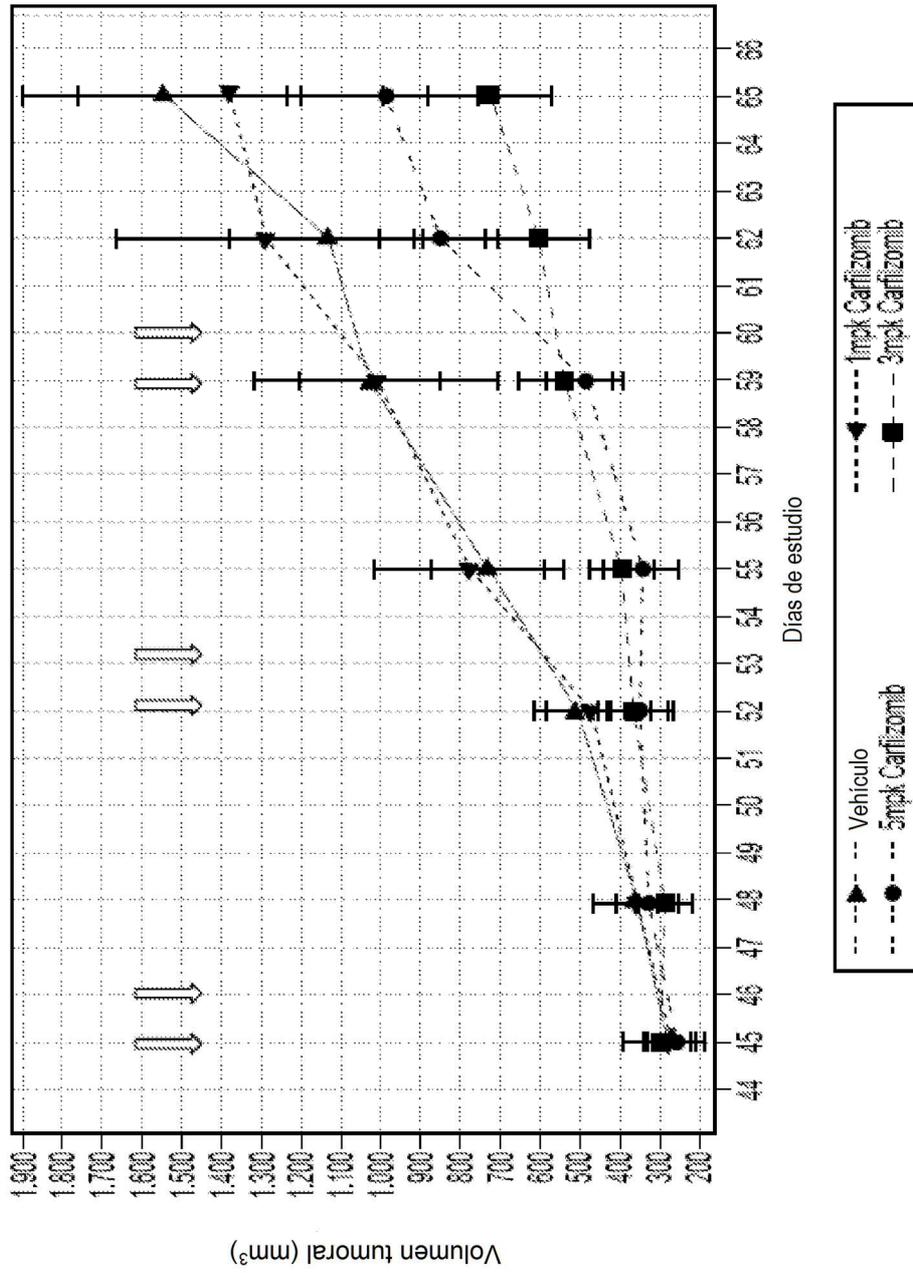


Fig. 7A

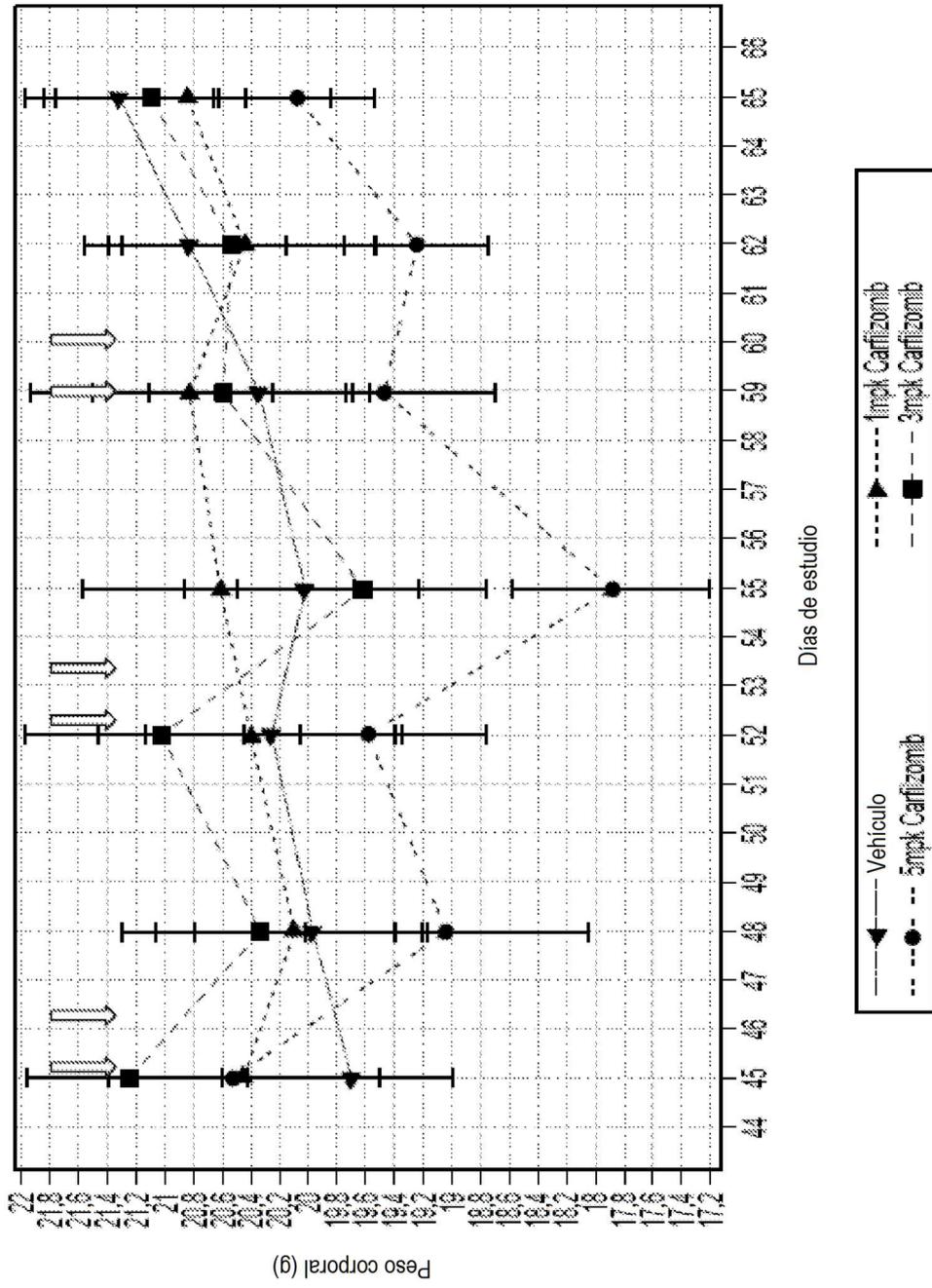


Fig. 7B

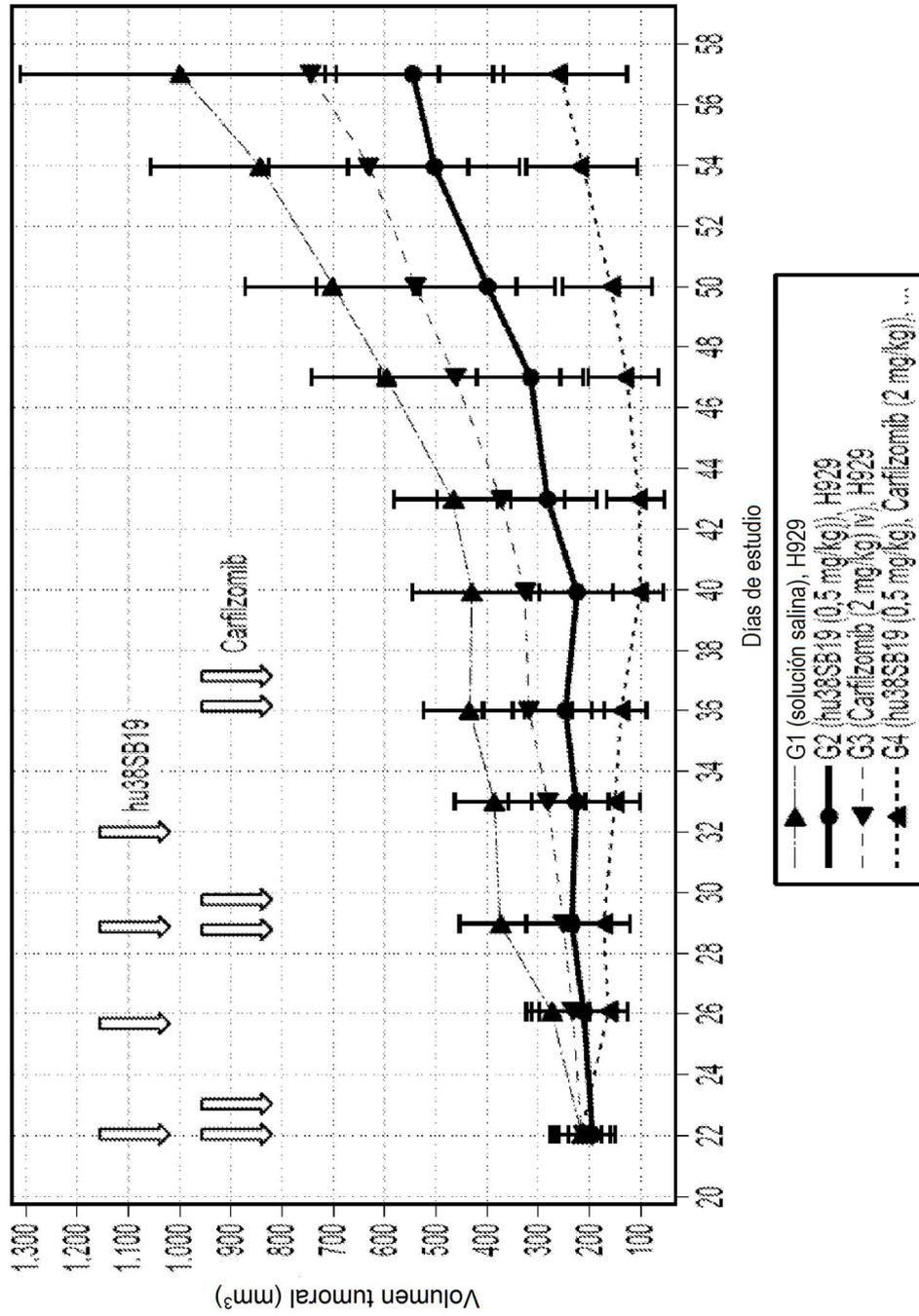


Fig. 8A

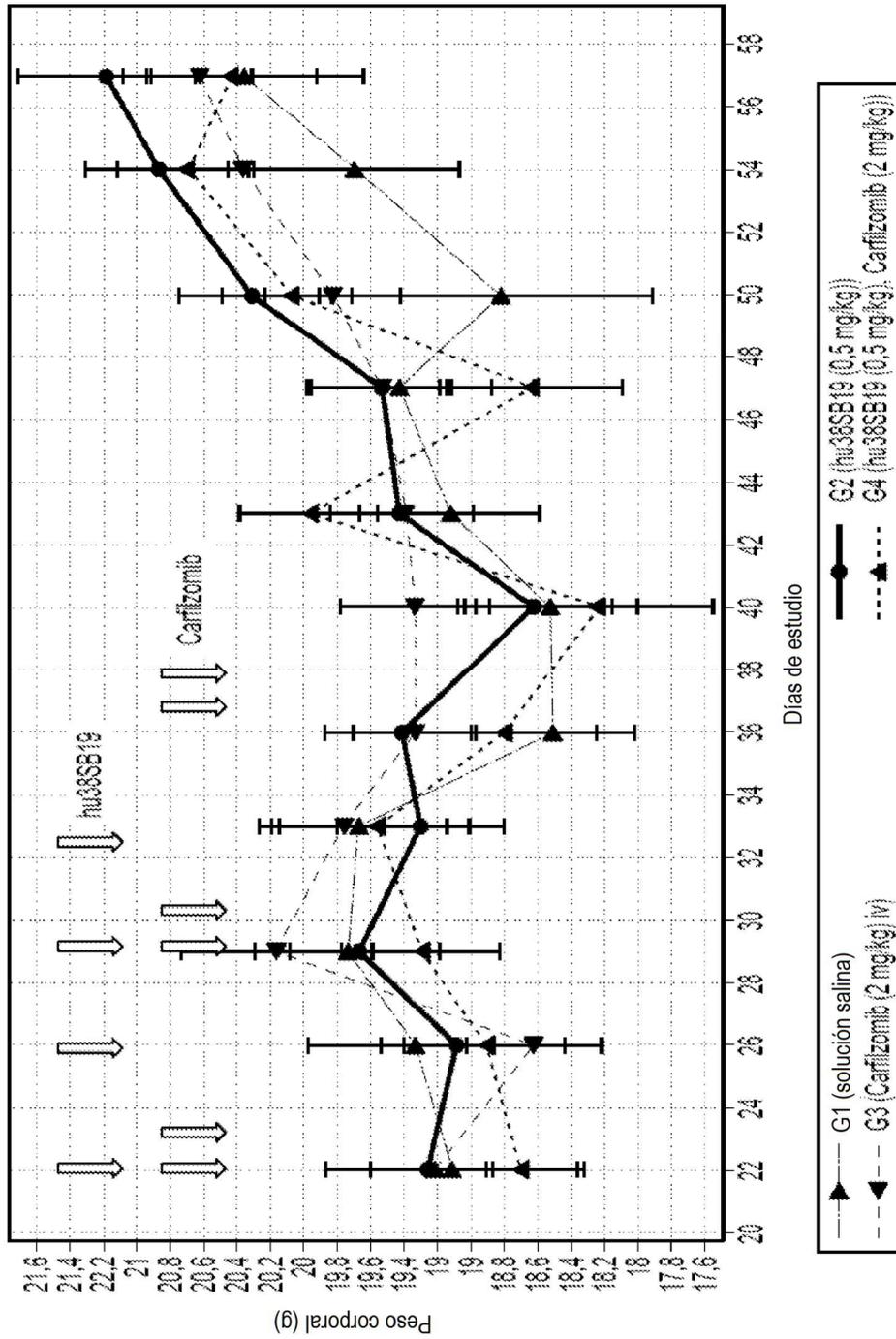


Fig. 8B

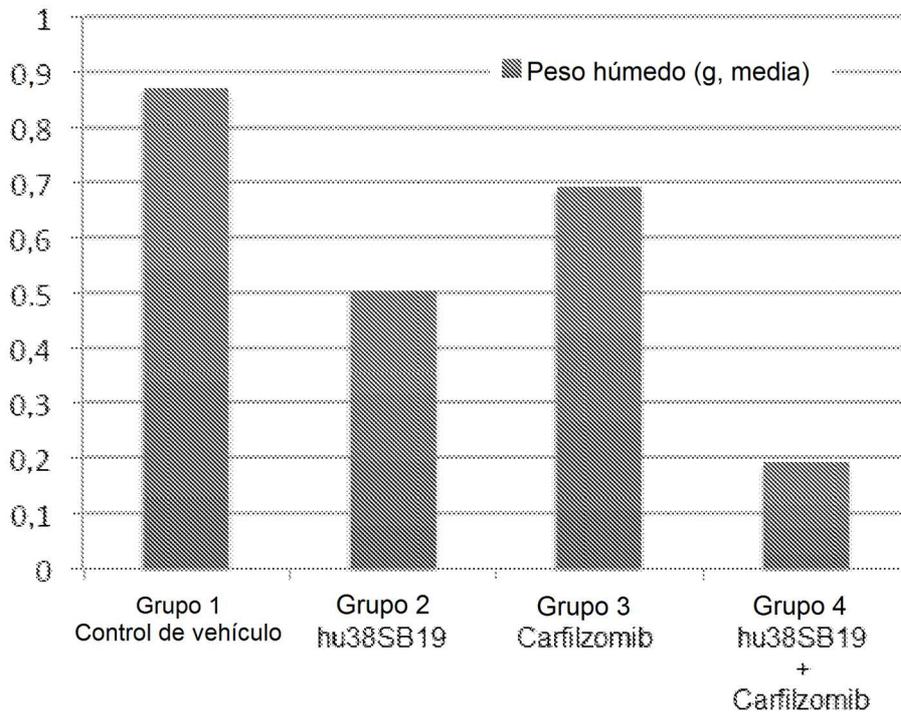


Fig. 9A

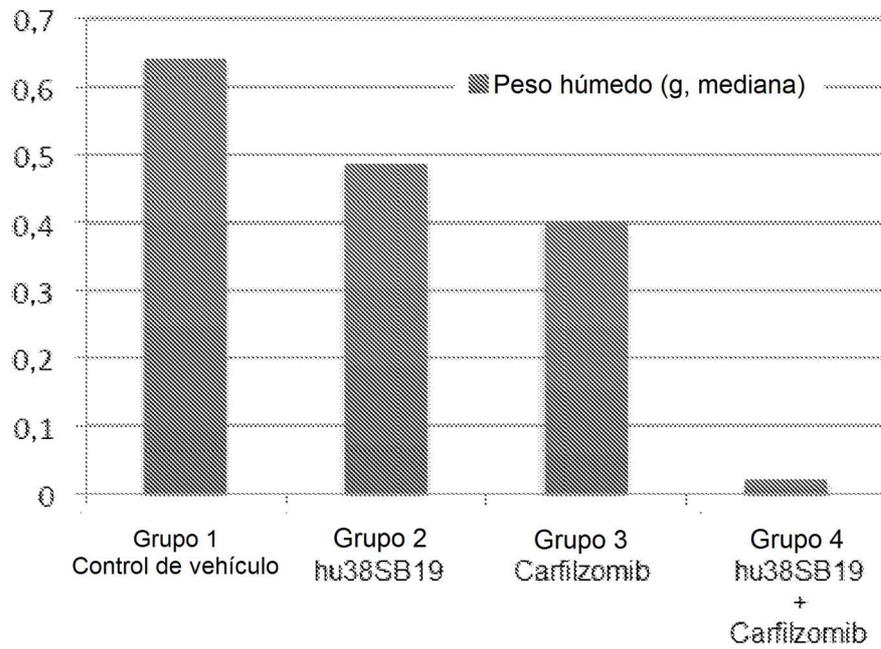


Fig. 9B

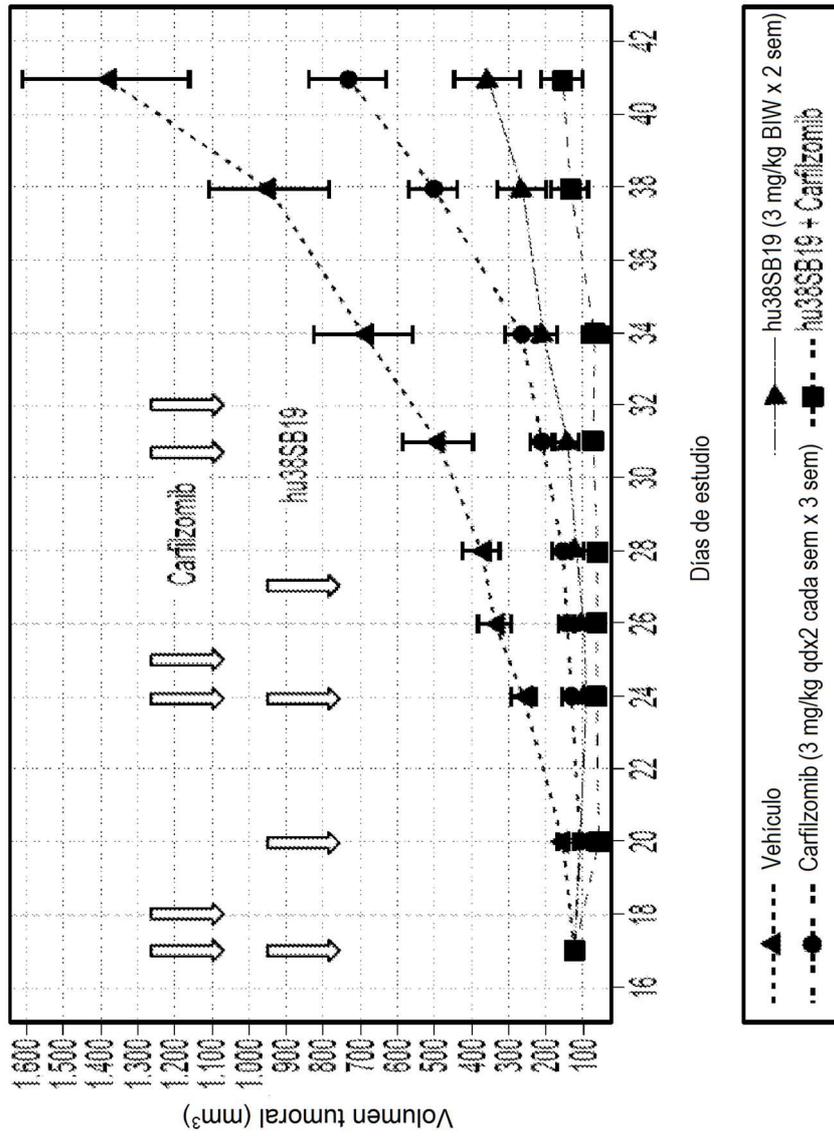


Fig. 10A

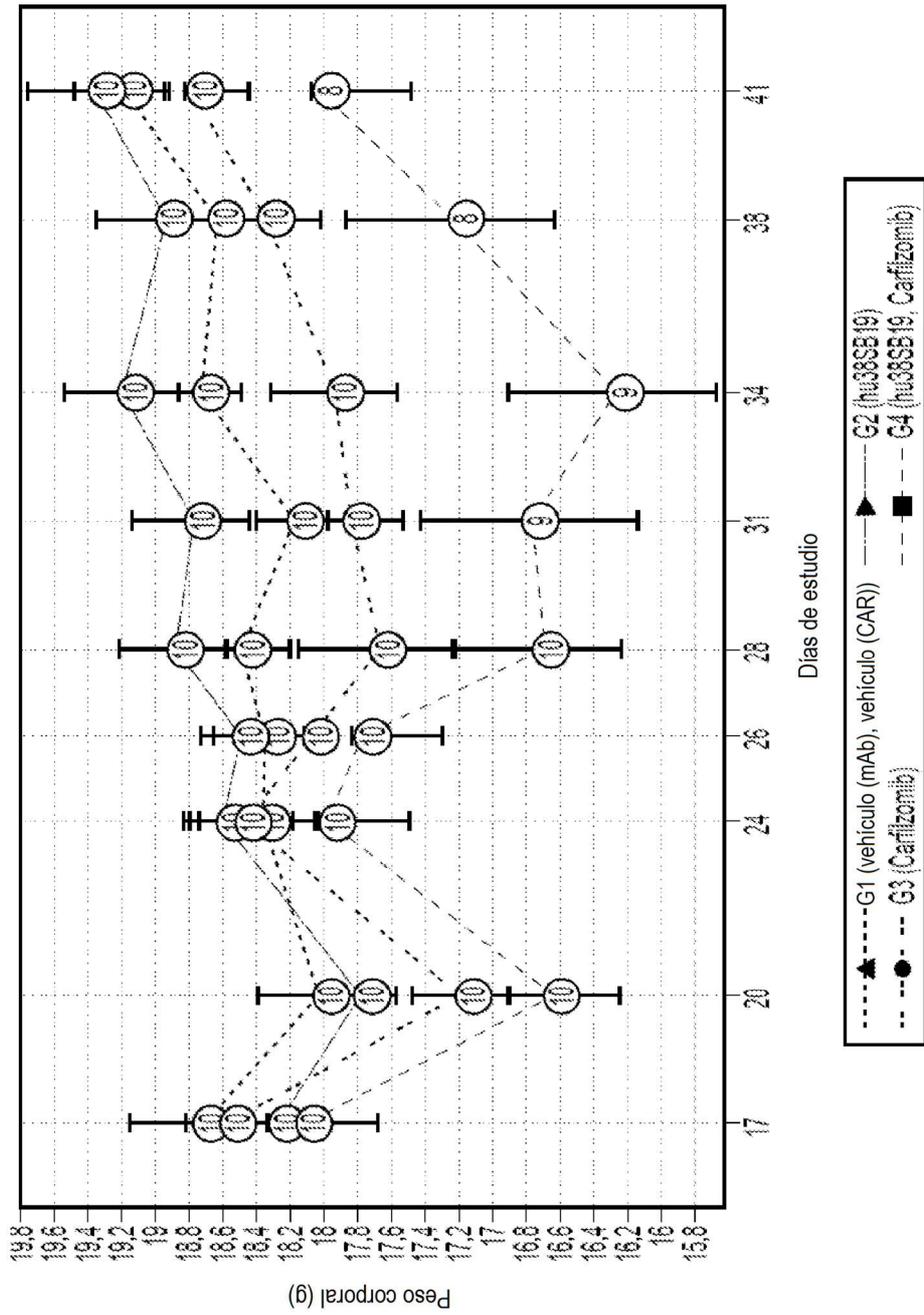


Fig. 10B

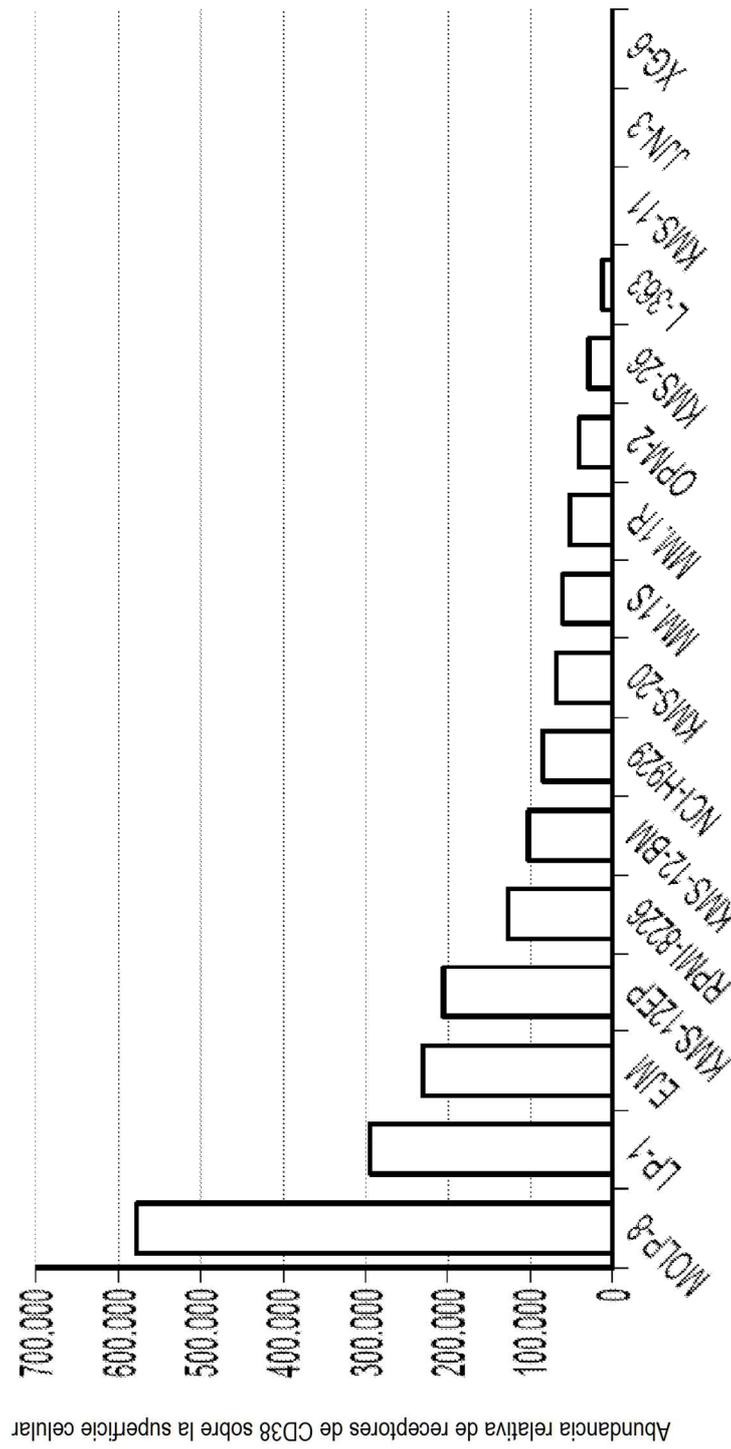


Fig. 11

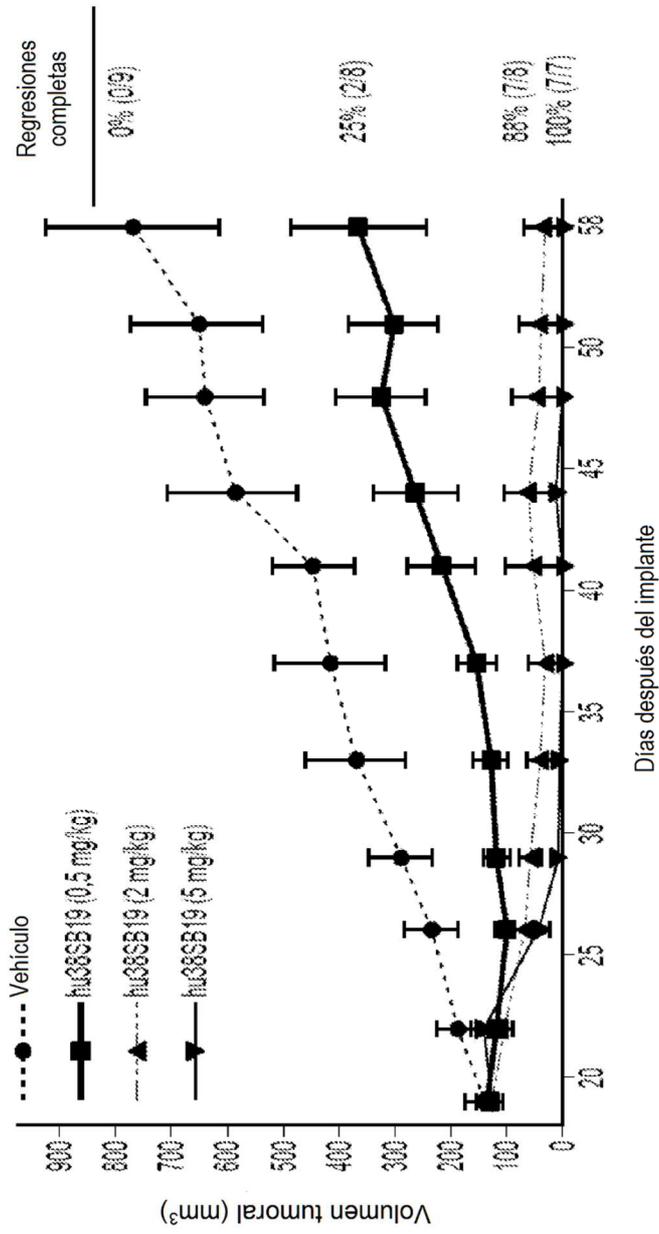


Fig. 12

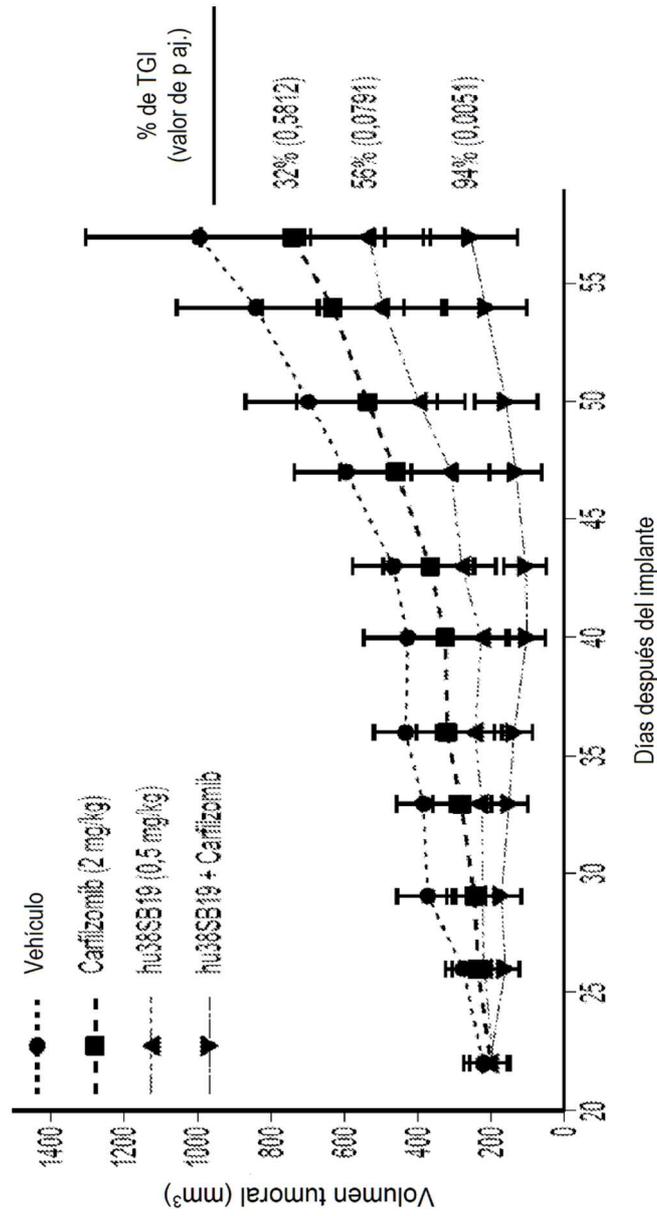


Fig. 13