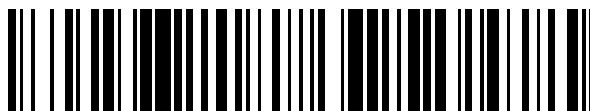


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 654**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014** **PCT/EP2014/054967**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14140180**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014** **E 14709691 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020** **EP 2970464**

54 Título: **Proteínas de unión anti-LAG-3**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361789325 P

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

01.03.2021

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**HAMBLIN, PAUL ANDREW;
LEWIS, ALAN PETER y
WEBB, THOMAS MATTHEW**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 808 654 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proteínas de unión anti-LAG-3

Campo de la invención

La presente invención se refiere a proteínas de unión a antígeno, en particular a anticuerpos que se unen al gen de activación de linfocitos (LAG-3) y producen reducción de linfocitos T activados que expresan LAG-3, a polinucleótidos que codifican dichas proteínas de unión a antígeno, a composiciones farmacéuticas que contienen dichas proteínas de unión a antígeno y al uso de dichas proteínas de unión a antígeno en el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la implicación de linfocitos T patógenos.

Antecedentes de la invención

El gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3) es un receptor coestimulador negativo que modula la homeostasis, proliferación y activación de los linfocitos T (Sierro S et al; Expert Opin. Ther. Targets (2010) 15: 91-101). Un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, LAG-3, es una proteína de tipo CD4 que, como el CD4, se une a las moléculas de MHC de clase II pero con una afinidad dos veces mayor y en un sitio distinto del CD4 (Huard B et al., (1997) Proc Natl Acad Sci USA 94: 5744-9). Además de ejercer funciones muy distintas (el CD4 es una molécula coestimuladora positiva), los dos receptores también están regulados de forma diferente. El CD4 se expresa de forma constitutiva en la superficie de todos los linfocitos T CD4+ maduros y únicamente una fracción pequeña reside en el interior de la célula, mientras que una gran proporción de moléculas LAG-3 quedan retenidas en la célula cerca del centro organizador de microtúbulos y solo se inducen después de la activación de los linfocitos T específicos de antígeno (Woo SR et al., (2010) Eur J Immunol 40: 1768-77). El papel de LAG-3 como regulador negativo de las respuestas de los linfocitos T se basa en estudios con ratones defectivos en LAG-3 y el uso de anticuerpos anti-LAG-3 de bloqueo en modelos en sistemas *in vitro* e *in vivo* (Sierro S et al., Expert Opin. Ther. Targets (2010) 15: 91-101; Hannier S et al (1998), J Immunol 161: 4058-65; Macon-Lemaître L et al (2005), Immunology 115: 170-8; Workman CJ et al (2003), Eur J Immunol 33:970-9).

En la superficie de la célula, LAG-3 se expresa como un dímero, que es necesario para la formación de sitios estables de unión al MHC de clase II (Huard B et al. (1997) Proc Natl Acad Sci USA 94: 5744-9). LAG-3, en forma soluble, también se encuentra en el suero de donantes sanos y pacientes con tuberculosis y cáncer (Lienhardt C et al. (2002), Eur J Immunol 32: 1605-13; Triebel F et al (2006). Cancer Lett 235: 147-53), y esta forma se puede correlacionar con el número de linfocitos T LAG-3+ (Siawaya J et al. (2008). J of Infection 56: 340-7). La característica principal de LAG-3 como antígeno diana de un agente de reducción potenciada de linfocitos es un perfil de expresión relativamente selectivo cuando se compara con otros agentes actualmente en clínica, es decir as Campath™ (linfocitos T/B), Amevive (la mayoría de los linfocitos T CD45RO+) o Rituxan (linfocitos B). Se han identificado algunas moléculas que son marcadores sostenidos de la activación de linfocitos T *in vivo* en seres humanos. Estas incluyen LAG-3, OX40, MHC class II, CD69, CD38, ICOS y CD40L. No obstante, aparte de LAG-3 y OX40, la mayoría de estas moléculas también se expresan de forma constitutiva en linfocitos T reguladores naturales humanos o en otros tipos de células. LAG-3 se expresa en una pequeña proporción de linfocitos T en seres humanos sanos (aproximadamente 1-4%) y en una proporción similar de linfocitos NK (Baixeras E et al. (1992), J Exp Med 176: 327-37; Huard B et al (1994), Immunogenetics 39: 213-7). *Tras la activación con anti-CD3 ca. 30-80 % de los linfocitos T CD4+ y CD8+ T expresan LAG-3 en 24 a 48 h; este porcentaje aumenta en presencia de IL2, IL7 e IL12* (Sierro S et al, Expert Opin. Ther. Targets (2010) 15: 91-101; Bruniquel D et al (1998), Immunogenetics 48: 116-24). Tras la estimulación específica de antígeno con un antígeno de memoria (es decir, CMV o toxoide del tétanos), la mayoría de los linfocitos T activados son LAG-3+. Además, en seres humanos, LAG-3 se expresa en una subpoblación (1-10%) de linfocitos T reguladores CD4+ CD25+ FoxP3+ en sangre humana sana. Esta población parece ser funcionalmente supresora *in vitro* por contacto celular y mecanismos dependientes de la IL10 y, por tanto, puede representar una población de linfocitos T reguladores naturales recientemente activados o inducidos [Camisaschi C, Casati C, Rini F et al. (2010). La expresión de LAG-3 define una subpoblación de linfocitos T reguladores CD4+CD25highFox3P + que se expanden a sitios tumorales. J. Immunol 184: 6545-51). Se ha detectado LAG-3 en otros tipos de células de linaje hematopoyético, tal como células dendríticas plasmacitoides, linfocitos B y células NK, pero solo en ratón y principalmente después de la activación (Sierro S, Romero P & Speiser D; Expert Opin. Ther. Targets (2010) 15: 91-101).

La reducción de linfocitos T LAG-3+ se puede usar para tratar o prevenir los trastornos inmunoinflamatorios dirigidos por linfocitos T. En las enfermedades autoinmunitarias, en las que la mayoría de las células autorreactivas están activadas crónicamente por autoantígenos en el lugar de la enfermedad y/o recirculan en la periferia, un ciclo corto de una proteína de unión a antígeno de reducción puede reducir de forma selectiva este repertorio de linfocitos T autoinmunitarios y proporcionar remisión a largo plazo. La superioridad de este abordaje se ha demostrado con el anticuerpo de reducción de panlinfocitos Campath™, en el que una única inyección de 12 mg redujo la tasa de recaídas en un 74% en comparación con el tratamiento estándar en un ensayo de esclerosis múltiple (The CAMMS223 Trial Investigators (2008), N Engl J Med. 359:1786-801). Debido a la expresión más selectiva de LAG-3 en comparación con CD52, la diana de Campath™, el impacto sobre los linfocitos T de memoria en reposo y no expuestos previamente y el repertorio de linfocitos T reguladores naturales debería reducirse. Cabe esperar que esto conduzca a una mejora del índice terapéutico, manteniendo la eficacia pero con un menor riesgo de infección y neoplasia maligna así como el inicio de la autoinmunidad asociada con Campath™. Adicionalmente, en un modelo de exposición cutánea a

tuberculina de babuino, el anticuerpo quimérico dirigido a LAG-3 IMP731 participó en la reducción de linfocitos T LAG-3+, tanto en la periferia como en el punto de exposición de la piel, lo que tiene como resultado una reducción en la respuesta a la exposición cutánea a la tuberculina (Poirier N et al. (2011), Clin Exp Immunol 164: 265-74). En otro estudio, un anticuerpo policlonal LAG-3 redujo los linfocitos T infiltrantes LAG-3+ de un aloinjerto cardíaco de rata y prolongó la supervivencia de estos injertos (Haudebourg T et al. (2007), Transplantation 84: 1500-1506).

El documento WO 2008/132601 desvela anticuerpos anti-LAG-3 y su uso en el tratamiento o la prevención de rechazo al trasplante de órganos y enfermedad autoinmune.

En la técnica existe la necesidad de proteínas de unión a antígeno, en particular anticuerpos humanizados, que se unan a LAG-3 y produzcan eliminación de linfocitos T activados LAG-3+ y que puedan tener utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, tales como psoriasis, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, cirrosis biliar primaria, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa y hepatitis autoinmune; enfermedades infecciosas, enfermedades alérgicas y cáncer.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se dirige a un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo, que es capaz de unirse al gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3) y que comprende a) la cadena ligera variable (VL) de la SEQ ID NO:4 y b) la cadena pesada variable (VH) de la SEQ ID NO: 9.

Las proteínas de unión a antígeno descritas en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con la implicación de linfocitos T patógenos, por ejemplo enfermedades autoinmunitarias, tales como psoriasis, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, cirrosis biliar primaria, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa y hepatitis autoinmune; enfermedades infecciosas, enfermedades alérgicas y cáncer. De acuerdo con esto, la invención también está dirigida a un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de acuerdo con la invención para su uso en terapia y a composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de acuerdo con la invención y, opcionalmente, uno o más excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Descripción de las figuras

Figura 1: Unión del anticuerpo a LAG-3 que expresa EL4 (A) y linfocitos T CD3+ humanos activados (B). Synagis, un anticuerpo monoclonal contra una diana no relacionada, se usó como control negativo.

Figura 2: Efecto del anticuerpo afucosilado H5L7BW administrado por vía intraperitoneal sobre PBMC humanos activados coadministrados recuperados de la cavidad peritoneal 24 horas después de la inyección. A) Cuantificación de linfocitos T CD4⁺LAG-3⁺ y CD8⁺LAG-3⁺ 24 horas después de la coadministración de 1 x 10⁷ PBMC humanas activadas y 5 mg/kg de anticuerpo control, H5L7BW o CampathTM (Donante A: Control n=2; H5L7BW n=2, MabCampath n=1; Donante B: Control n=2; H5L7BW n=3, CampathTM n=2). B) Cuantificación de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ T totales. (*p<0,001).

Figura 3: Efecto del anticuerpo afucosilado H5L7BW y su variante potenciada no ADCC H5L7 sobre PBMC humanas activadas coadministradas por vía intraperitoneal y recuperadas de la cavidad peritoneal 5 horas después de la inyección. A) Cuantificación de linfocitos T CD4⁺LAG-3⁺ y CD8⁺LAG-3⁺ 5 horas después de la coadministración de 1 x 10⁷ PBMC humanas activadas y 5 mg/kg de anticuerpo control, H5L7BW o H5L7 (n=3 por grupo). B) Cuantificación de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ T totales. (*p<0,001).

Figura 4: Efecto del anticuerpo afucosilado H5L7BW administrado por vía intravenosa 18 horas antes de la administración de PBMC humanas activadas en el peritoneo de ratones SCID. A) Cuantificación de linfocitos T CD4⁺LAG-3⁺ y CD8⁺LAG-3⁺ 5 horas después de la inyección i.p. de 5 x 10⁶ (n=1 por grupo) o 1 x 10⁷ O/N (n=4 por grupo) PBMC humanas activadas. B) Cuantificación de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ T totales. Se se inyectaron por vía intravenosa 5 mg/kg de H5L7BW o anticuerpo control 18 horas antes de la inyección de PBMC humanas activadas. (*p<0,001, # p=0,0052).

Figura 5: Efecto de H5L7BW, H5L7 o IMP731 (5 mg/kg) administrados por vía intravenosa 18 horas antes de la administración de PBMC humanas activadas en el peritoneo de ratones SCID. A) Cuantificación de linfocitos T CD4⁺LAG-3⁺ y CD8⁺LAG-3⁺ 5 horas después de la inyección i.p. de 1 x 10⁷ (n=4 por grupo) PBMC humanas activadas. Se inyectaron por vía intravenosa 5 mg/kg de H5L7BW, H5L7, IMP731 o anticuerpo control 18 horas antes de la inyección de PBMC humanas. B) Cuantificación de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ T totales. Se inyectaron por vía intravenosa 5 mg/kg de anticuerpos de reducción de LAG-3 o anticuerpo control 18 horas antes de la inyección de PBMC humanas activadas. (*p<0,001).

Descripción detallada de la invención

En el presente documento se desvelan proteínas de unión a antígeno que se unen al gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3) y, más particularmente a proteínas de unión a antígeno que pueden producir reducción de linfocitos T activados LAG-3+.

La expresión "proteína de unión a antígeno", como se usa en el presente documento, se refiere a anticuerpos y fragmentos de los mismos que son capaces de unirse a LAG-3. A menos que se especifique lo contrario, el término "LAG-3", como se usa en el presente documento, se refiere al gen de activación de linfocitos 3. El término "LAG-3"

- incluye, dentro de su alcance, pero no se limita a LAG-3 expresado como un dímero sobre la superficie de, por ejemplo, linfocitos T activados, células NK y linfocitos B (también conocidos en la técnica como, por ejemplo, CD223) y una forma soluble de LAG-3 hallada, por ejemplo, en suero humano, que en el presente documento se denomina "sLAG-3". A menos que se especifique lo contrario, las referencias en el presente documento a "sLAG-3" y "LAG-3" son a polipéptidos humano. En una realización concreta, en el presente documento se desvelan proteínas de unión a antígeno capaces de unirse a la forma de LAG-3 expresada como un dímero sobre la superficie de, por ejemplo, linfocitos T activados, células NK y linfocitos B (también conocido en la técnica como, por ejemplo, CD223). Más particularmente, en el presente documento se desvelan proteínas de unión a antígeno que se pueden unir a LAG-3 expresado sobre linfocitos T activados y pueden producir reducción de dichos linfocitos T activados.
- 5 En el presente documento se desvela una proteína de unión a antígeno capaz de unirse a LAG-3 y que comprende CDRL1 de la SEQ ID NO. 5, en la que la posición 27E es prolina.
- En el presente documento se desvela además una proteína de unión a antígeno, que comprende CDRL1 de SEQ ID NO. 1.
- 15 En el presente documento se desvela también una proteína de unión a antígeno capaz de unirse a LAG-3 y que comprende CDRL1 de la SEQ ID NO. 5, comprendiendo la proteína de unión a antígeno además CDRL2 y/o CDRL3 de la SEQ ID NO. 6 o una variante CDR de las mismas.
- En el presente documento se desvela también una proteína de unión a antígeno que comprende CDRL1 de SEQ ID NO. 2 y/o CDRL3 de SEQ ID NO. 3 o una variante CDR de las mismas.
- 20 En el presente documento se desvela también una proteína de unión a antígeno capaz de unirse a LAG-3 y que comprende CDRL1, CDRL2 y CDRL3 de SEQ ID NO. 5.
- En el presente documento se desvela también una proteína de unión a antígeno que comprende una o más de CDRH1, CDRH2 y CDRH3, o una variante de CDR de las mismas, de SEQ ID NO. 10.
- En el presente documento se desvela también una proteína de unión a antígeno que comprende CDRL1, CDRL2 y CDRL3 de SEQ ID NO. 5 y CDRH1, CDRH2 y CDRH3 de SEQ ID NO. 10.
- 25 En el presente documento se desvela también una proteína de unión a antígeno que comprende una o más CDR, o una variante de CDR de las mismas, seleccionada del grupo que comprende CDRH1 de SEQ ID NO. 6, CDRH2 de SEQ ID NO. 7 y CDRH3 de SEQ ID NO. 8.
- En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una proteína de unión a antígeno que comprende las siguientes CDR:
- 30 CDRL1: SEQ ID NO. 1
CDRL2: SEQ ID NO. 2
CDRL3: SEQ ID NO. 3
CDRH1: SEQ ID NO. 6
CDRH2: SEQ ID NO. 7
35 CDRH3: SEQ ID NO. 8.
- En otro aspecto, la invención proporciona una proteína de unión a antígeno que comprende una cadena ligera variable que comprende CDRL1, CDRL2 y CDRL3 de SEQ ID NO. 5 y una cadena pesada variable que comprende CDRH1, CDRH2 y CDRH3 de SEQ ID NO. 10.
- En un aspecto concreto, la proteína de unión a antígeno es un anticuerpo humanizado, opcionalmente una IgG.
- 40 El término "CDR", como se usa en el presente documento, hace referencia a las secuencias de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad de una proteína de unión al antígeno. Estas son regiones hipervariables de las cadenas ligera y pesada de la inmunoglobulina. Hay tres CDR (o regiones CDR) de cadena pesada y tres de cadena ligera en la porción variable de una inmunoglobulina.
- Será evidente para los expertos en la técnica que hay varios consensos para numerar las secuencias CDR; Chothia (Chothia et al. (1989) Nature 342: 877-883), Kabat (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th Ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)), AbM (University of Bath and Contact (University College London). La región mínima solapante que usa al menos dos de los procedimientos de contacto Kabat, Chothia, AbM se puede determinar proporcionando la "unidad mínima de unión" La unidad de unión mínima puede ser una subporción de una CDR. La estructura y el plegamiento proteico del anticuerpo pueden significar que otros residuos se consideran parte de la secuencia de CDR y así lo entendería un experto en la técnica.
- 45 50 A menos que se indique lo contrario y/o en ausencia de una secuencia identificada específicamente, en el presente documento las menciones a "CDR", "CDRL1", "CDRL2", "CDRL3", "CDRH1", "CDRH2", "CDRH3" hacen referencia a secuencias de aminoácidos numeradas de acuerdo con los consensos conocidos identificados en la Tabla 1. En una realización concreta, el consenso de numeración usado es el consenso de Kabat. En el presente documento, las

menciones a la "posición 27E" hacen referencia al aminoácido presente en la posición 27E en el dominio variable de la cadena ligera definido usando el consenso de numeración de Kabat. El experto en la técnica entenderá que esta posición tiene un equivalente en otros consensos conocidos, tales como, por ejemplo, Chothia, en la que la posición 27E es equivalente a la posición 30B.

- 5 La Tabla 1 a continuación representa una definición que usa cada convención de numeración para cada CDR o unidad de unión. Debe destacarse que algunas de las definiciones de CDR pueden variar dependiendo de la publicación individual usada.

Tabla 1

	CDR de Kabat	CDR de Chothia	CDR de AbM	CDR de contacto	Unidad de unión mínima
H1	31-35/35A/ 35B	26-32/33/34	26-35/35A/35B	30-35/35A/35B	31-32
H2	50-65	52-56	50-58	47-58	52-56
H3	95-102	95-102	95-102	93-101	95-101
L1	24-34	24-34	24-34	30-36	30-34
L2	50-56	50-56	50-56	46-55	50-55
L3	89-97	89-97	89-97	89-96	89-96

- 10 La expresión "variante de CDR" como se usa en el presente documento hace referencia a una CDR que se ha modificado en al menos una, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituciones, deleciones o adiciones de aminoácido, con lo que la proteína de unión a antígeno modificada que comprende la variante de CDR conserva sustancialmente las características biológicas de la proteína de unión a antígeno previa a la modificación. Se apreciará que cada CDR que se puede modificar puede modificarse sola o en combinación con otra CDR. En un aspecto, la modificación es una
- 15 sustitución, en particular una sustitución conservadora, por ejemplo como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

Cadena lateral	Miembros
Hidrófoba	Met, Ala, Val, Leu, Ile
Hidrófila neutra	Cys, Ser, Thr
Ácida	Asp, Glu
Básica	Asn, Gln, His, Lys, Arg
Residuos que influyen en la orientación de las cadenas:	Gly, Pro
Aromática	Trp, Tyr, Phe

- 20 Por ejemplo, en una CDR variante, los residuos de aminoácidos de la unidad mínima de unión pueden permanecer iguales pero los residuos flanqueantes que comprenden la CDR como parte de la o las definiciones de Kabat o Chothia pueden estar sustituidos con un residuo de aminoácido conservador.

Dichas proteínas de unión a antígeno que comprenden CDR modificadas o unidades mínimas de unión como se ha descrito anteriormente pueden denominarse, en el presente documento, como "variantes de CDR funcionales" o variantes de unidades de unión funcionales".

- 25 Las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento pueden ser capaces de unirse a sLAG-3. En un aspecto, la constante de disociación en equilibrio (KD) de la interacción proteína de unión a antígeno-sLAG-3 es 10nM o menor, tal como 1 nM o menor, por ejemplo entre 1pM y 300, 400, 500pM o entre 500pM y 1nM. Un experto en la técnica apreciará que cuando menor es el valor numérico de KD, más fuerte es la unión. El recíproco de la KD (es decir 1/KD) es la constante de asociación en equilibrio (KA) cuyas unidades son M⁻¹. Un experto apreciará que cuando mayor es el valor numérico de KA, más fuerte es la unión.

- 30 En el presente documento se desvelan proteínas de unión a antígeno que son capaces de unirse a LAG-3 recombinante con una KD inferior a 1 nM, por ejemplo entre 1 pM y 300 pM, cuando se determina mediante análisis de resonancia en plasmón superficial Biacore™ usando dominios extracelulares de LAG-3 recombinante (ECD) de macaco de Java o ser humano de las SEQ ID NO. 51 y 52, respectivamente.

Adicionalmente, las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento también pueden ser capaces de unirse a LAG-3 expresado en, por ejemplo, células EL4 o linfocitos T CD3+ humanos activados.

Las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento también pueden ser capaces de reducir linfocitos T LAG-3+ activados, en particular linfocitos T CD4+LAG-3+ y CD8+LAG-3+. La reducción de linfocitos T LAG-3+ se puede producir mediante, por ejemplo, actividad citotóxica mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o actividad citotóxica dependiente del complemento (CDC).

En el presente documento se desvelan además proteínas de unión a antígeno que son capaces de producir una reducción superior al 40% de linfocitos T humanos CD4 y/o CD8 LAG-3+ específicos de antígeno mediante ADCC en un ensayo *in vitro* usando linfocitos T humanos primarios.

En el presente documento se desvelan también proteínas de unión a antígeno que, a una concentración de 0,1 µg/ml, son capaces de producir reducción superior al 50% en un ensayo ADCC *in vitro* usando células EL4 que expresan LAG-3 marcadas con europio como células diana y PBMC humanas como células efectoras, en las que la proporción efector:diana no es superior a 50:1 y el ensayo se realiza durante un periodo de 2 horas. El % de lisis celular se calcula en base a la liberación de europio de las células EL4 que expresan LAG-3.

Se cree que la interacción entre la región constante de una proteína de unión a antígeno y varios receptores Fc (FcR), incluyendo FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) y FcγRIII (CD16), interviene en las funciones efectoras, tales como ADCC y CDC, de la proteína de unión a antígeno. Efectos biológicos significativos pueden ser una consecuencia de la funcionalidad efectora. Normalmente, la capacidad para participar en la función efectora requiere la unión de la proteína de unión a antígeno a un antígeno y no todas las proteínas de unión a antígeno participarán en cada función efectora.

La función efectora se puede medir de numerosas formas, incluyendo, por ejemplo, mediante la unión de la proteína de unión a antígeno, por ejemplo anticuerpo, de la presente invención a través de FcγRIII a las células asesinas naturales o a través de FcγRI a monocitos/macrófagos para medir la función efectora ADCC. Por ejemplo, en una proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento se puede evaluar la función efectora ADCC en un ensayo de células Asesinas Naturales. Ejemplos de dichos ensayos se pueden encontrar en Shields et al, 2001 The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, p6591-6604; Chappel et al, 1993 The Journal of Biological Chemistry, Vol 268, p25124-25131; Lazar et al, 2006 PNAS, 103; 4005-4010.

Ejemplos de ensayos para determinar la función CDC incluyen los descritos en 1995 J Imm Meth 184:29-38.

En un aspecto de la presente divulgación, la proteína de unión a antígeno es un anticuerpo.

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, hace referencia a moléculas con un dominio de tipo inmunoglobulina e incluye anticuerpos monoclonales (p. ej., IgG, IgM, IgA, IgD o IgE), recombinantes, policlonales, quiméricos, humanizados, biespecíficos y heteroconjugados; un dominio variable sencillo (p. ej., VL), un anticuerpo de dominio (dAb®), fragmentos de unión a antígeno, fragmentos inmunológicamente eficaces, Fab, F(ab')₂, Fv, Fv unida por puentes disulfuro, Fv de cadena sencilla, anticuerpos multiespecíficos de conformación cerrada, scFv unidos por puentes disulfuro, diacuerpos, Tandabs™, etc. y versiones modificadas de cualquiera de los anteriores, (para un resumen de los formatos alternativos de "anticuerpo" véase Holliger y Hudson, Nature Biotechnology, 2005, Vol 23, No. 9, 1126-1136). Formatos de anticuerpos alternativos incluyen armazones alternativos en los que una o más CDR de cualquier molécula de acuerdo con la divulgación se pueden disponer sobre un armazón o esqueleto proteico no inmunoglobulínico adecuado, tal como un affibody, un armazón de SpA, un dominio de clase A del receptor de LDL, un avimero (véase, por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. N° 2005/0053973, 2005/0089932, 2005/0164301) o un dominio de EGF.

En un aspecto adicional, la proteína de unión a antígeno es un anticuerpo humanizado.

Un "anticuerpo humanizado" se refiere a un tipo de anticuerpo modificado por ingeniería que tiene sus CDR derivadas de una inmunoglobulina donante no humana, derivando el resto de partes de la inmunoglobulina de la molécula de una o más inmunoglobulinas humanas. Además, los residuos del soporte de marco conservado pueden alterarse para conservar la afinidad de unión (Véase, por ejemplo, Queen y col. Proc. Natl Acad Sci USA, 86:10029-10032 (1989), Hodgson et al., Bio/Technology, 9:421 (1991)). Un anticuerpo aceptor humano adecuado puede ser uno seleccionado de una base de datos convencional, por ejemplo la base de datos KABAT®, la base de datos Los Alamos y la base de datos Swiss Protein por homología con las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos del anticuerpo donante. Un anticuerpo humano caracterizado por una homología con las regiones marco conservadas del anticuerpo donante (en base a los aminoácidos) puede ser adecuado para proporcionar una región constante de la cadena pesada y/o una región estructural variable de la cadena pesada para la inserción de las CDR del donante. Un anticuerpo aceptor adecuado capaz de donar las regiones marco conservadas variables o constantes de la cadena ligera se puede seleccionar de un modo similar. Cabe destacar que las cadenas ligera y pesada del anticuerpo aceptor no se requieren para originarse del mismo anticuerpo aceptor. La técnica anterior describe varios modos de producir dichos anticuerpos humanizados, véanse, por ejemplo, los documentos EP-A-0239400 y EP-A-054951.

En otro aspecto más, el anticuerpo humanizado tiene una región constante del anticuerpo humano que es una IgG1,

por ejemplo la región constante de la cadena pesada de la SEQ ID NO. 46.

En el presente documento se desvelan anticuerpos humanizados que comprenden a) una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO. 5 o una secuencia de cadena ligera con al menos una identidad del 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con cualquiera de las SEQ ID NO. 5 y b) una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO. 10 o una secuencia de cadena pesada con al menos una identidad del 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con cualquiera de la SEQ ID NO. 10.

En el presente documento se desvela un anticuerpo humanizado, que comprende a) una secuencia de cadena ligera con una identidad de al menos un 90% con la SEQ ID NO. 5 y b) una secuencia de cadena pesada con una identidad de al menos un 90% con la SEQ ID NO. 10.

En el presente documento se desvela un anticuerpo humanizado, que comprende a) una secuencia de cadena ligera con una identidad de al menos un 95 % con la SEQ ID NO. 5 y b) una secuencia de cadena pesada con una identidad de al menos un 95 % con la SEQ ID NO. 10.

En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona un anticuerpo humanizado, que comprende a) una secuencia de cadena ligera con una identidad de al menos un 97 % con la SEQ ID NO. 5 y b) una secuencia de cadena pesada con una identidad de al menos un 97 % con la SEQ ID NO. 10.

En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona un anticuerpo humanizado, que comprende a) una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO. 5 y b) una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO. 10.

En el presente documento se desvelan además anticuerpos humanizados que comprenden a) una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO. 35 o una secuencia de cadena ligera con al menos una identidad del 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con cualquiera de las SEQ ID NO. 35 y b) una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO. 36 o una secuencia de cadena pesada con al menos una identidad del 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con cualquiera de la SEC ID N 36.

En el presente documento se desvelan también proteínas de unión a antígeno que comprenden CDRL1-L3 y CDRH1-H3 de SEQ ID NO. 35 y 36, respectivamente.

Para las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos, el término "idéntica" o "identidad" indica el grado de identidad entre dos secuencias de ácidos nucleicos o dos secuencias de aminoácidos cuando se alinean y comparan óptimamente con las inserciones o deleciones adecuadas.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % de identidad= nº de posiciones idénticas/número total de posiciones multiplicado por 100), teniendo en cuenta el número de huecos, y la longitud de cada hueco, que se han de introducir para la alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de las secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre las dos secuencias se puede llevar a cabo usando un algoritmo matemático, como se describe más adelante.

El porcentaje de identidad entre una secuencia de ácido nucleico problema y una secuencia de ácido nucleico sujeto es el valor de las "identidades", expresado como un porcentaje, que se calcula mediante el algoritmo BLASTN cuando la secuencia de ácido nucleico sujeto tiene una cobertura problema del 100% con una secuencia de ácido nucleico problema tras una alineación apareada BLASTN. Dichas alineaciones apareadas BLASTN entre una secuencia de ácido nucleico problema y una secuencia de ácido nucleico sujeto se realizan usando los conjuntos por defecto del algoritmo BLASTN disponible en el sitio web del National Center for Biotechnology Institute con el filtro para regiones de baja complejidad inactivado. Es importante el hecho de que una secuencia de ácido nucleico problema se puede describir mediante una secuencia de ácido nucleico identificada en una o más reivindicaciones en el presente documento.

El porcentaje de identidad entre una secuencia de aminoácidos problema y una secuencia de aminoácidos sujeto es el valor de las "identidades", expresado como un porcentaje, que se calcula mediante el algoritmo BLASTP cuando la secuencia de aminoácidos sujeto tiene una cobertura problema del 100% con una secuencia de ácido nucleico problema tras una alineación apareada BLASTP. Dichas alineaciones apareadas BLASTP entre una secuencia de aminoácidos problema y una secuencia de aminoácidos sujeto se realizan usando los conjuntos por defecto del algoritmo BLASTP disponible en el sitio web del National Center for Biotechnology Institute con el filtro para regiones de baja complejidad inactivado. Es importante el hecho de que una secuencia de aminoácidos problema se puede describir mediante una secuencia de aminoácidos identificada en una o más reivindicaciones en el presente documento.

Producción

Las proteínas de unión a antígeno, por ejemplo anticuerpos, tales como anticuerpos humanizados desvelados en el presente documento pueden producirse mediante transfección de una célula huésped con un vector de expresión que comprenda la o las secuencias codificadoras de la proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento. Un vector de expresión o plásmido recombinante se produce introduciendo estas secuencias de codificación de la

proteína de unión a antígeno en asociación operativa con secuencias de control de la regulación convencionales capaces de controlar la replicación y la expresión en una célula huésped, y/o la secreción de una célula huésped. Las secuencias reguladoras incluyen secuencias promotoras, por ejemplo un promotor de CMV, y secuencias señal que pueden derivar de otros anticuerpos conocidos. De forma similar, se puede producir un segundo vector de expresión que tiene una secuencia de ADN que codifica una cadena ligera o pesada complementaria de la proteína de unión a antígeno. En ciertas formas de realización, este segundo vector de expresión es idéntico al primero excepto en lo que respecta a las secuencias codificadoras y los marcadores seleccionables, para asegurar en la medida de lo posible que cada cadena polipeptídica se expresa funcionalmente. Como alternativa, las secuencias codificadoras de la cadena pesada y ligera para la proteína de unión a antígeno pueden residir en un único vector.

Una célula huésped seleccionada se co-transfecta mediante técnicas convencionales con los vectores primero y segundo (o simplemente se transfectan con un único vector) para crear la célula huésped transfectada de la invención, que comprende las cadenas ligeras y pesadas recombinantes o sintéticas. Después, la célula transfectada se cultiva mediante técnicas convencionales para producir la proteína de unión a antígeno sometida a ingeniería de la invención. La proteína de unión a antígeno que incluye la asociación de la cadena recombinante tanto pesada como ligera se selecciona del cultivo mediante el ensayo asociado, tal como ELISA o RIA. Se pueden emplear técnicas convencionales similares para construir otras proteínas de unión a antígeno.

Un experto en la técnica puede seleccionar vectores adecuados para las etapas de clonación y subclonación empleadas en los procedimientos y la construcción de las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, se puede usar la serie convencional pUC de vectores de clonación. Un vector, pUC19, está disponible en casas de suministros, tales como Amersham (Buckinghamshire, Reino Unido) o Pharmacia (Uppsala, Suecia). Además, para la clonación se puede usar cualquier vector que sea capaz de replicarse con facilidad, tenga abundantes sitios de clonación y genes seleccionables (p. ej., resistencia a antibióticos) y se pueda manipular fácilmente. Por tanto, la selección del vector de clonación no es un factor limitante en la presente invención.

Los vectores de expresión también se pueden caracterizar mediante genes adecuados para amplificar la expresión de las secuencias de ADN heterólogo, por ejemplo el gen de la dihidrofolato reductasa (DHFR) de mamífero. Otras secuencias vector preferibles incluyen una secuencia señal de poliA, tal como de la hormona de crecimiento bovina (BGH) y la secuencia promotora de beta-globina (betaglopro). Los vectores de expresión útiles en la presente memoria descriptiva se pueden sintetizar mediante técnicas bien conocidas para los expertos en la técnica.

Los componentes de dichos vectores, por ejemplo replicones, genes de selección, reforzadores, promotores, secuencias señal y similares, pueden obtenerse de fuentes comerciales o naturales o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos para usar en la dirección de la expresión y/o secreción del producto del ADN recombinante en un huésped seleccionado. Para este fin también se pueden seleccionar otros vectores de expresión adecuados de los que se conocen numerosos tipos en la técnica para expresión en mamíferos, bacterias, insectos, levaduras y hongos.

En el presente documento se desvela una línea celular transfectada con un plásmido recombinante que contiene las secuencias codificadoras de las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento. Las células huésped útiles para la clonación y otras manipulaciones de estos vectores de clonación son también convencionales. No obstante, se pueden usar células de varias cepas de *E. coli* para la replicación de los vectores de clonación y otras etapas en la construcción de proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento.

Las células o líneas celulares huésped adecuadas para la expresión de las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento incluyen células de mamífero tales como NS0, Sp2/0, CHO (p.ej. DG44), COS, HEK, una célula fibroblasto (p. ej., 3T3) y células de mieloma, por ejemplo se puede expresar en una célula CHO o de mieloma. Pueden usarse células humanas, lo que permite que la molécula se modifique con patrones de glicosilación humana. Como alternativa, se pueden emplear otras líneas celulares eucarióticas. En la técnica se conoce la selección de células huésped de mamífero adecuadas y procedimientos para transformación, cultivo, amplificación, detección selectiva y producción de producto y purificación. Véase, por ejemplo, Sambrook y col., citado en lo que antecede.

Las células bacterianas pueden resultar útiles como células huésped para la expresión de las Fabs recombinantes u otras formas de realización desveladas en el presente documento (véase, por ejemplo, Plückthun, A., Immunol. Rev., 130:151-188 (1992)). No obstante, debido a la tendencia de las proteínas expresadas en las células bacterianas a estar en una forma no plegada o plegada inadecuadamente o en una forma no glicosilada, tendría que someterse a detección selectiva cualquier Fab recombinante producido en una célula bacteriana para ver la retención de su capacidad de unión al antígeno. Si la molécula expresada por la célula bacteriana se produjo en una forma plegada adecuadamente, la célula bacteriana sería un huésped deseable o, en formas de realización alternativas, la molécula puede expresarse en el huésped bacteriano y, después, volver a plegarse. Por ejemplo, en el campo de la biotecnología se conocen muy bien varias cepas de *E. coli* usadas para la expresión. En este procedimiento también se pueden emplear varias cepas de *B. subtilis*, *Streptomyces*, otros bacilos y similares.

Cuando se desee, también se dispone como células huésped de cepas de células de levadura conocidas para los expertos en la técnica, así como células de insecto, por ejemplo *Drosophila* y *Lepidoptera* y sistemas de expresión víricos. Véase, por ejemplo, Miller y col., Genetic Engineering, 8:277-298, Plenum Press (1986) y referencias citadas.

en dicho documento.

Los procedimientos generales mediante los que se pueden construir vectores, los procedimientos de transfección requeridos para producir las células huésped desveladas en el presente documento y los procedimientos de cultivo necesarios para producir la proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento a partir de dicha célula huésped pueden ser, todos ellos, técnicas convencionales. Tradicionalmente, el procedimiento de cultivo de la presente invención es un procedimiento de cultivo sin suero, normalmente mediante el cultivo de células sin suero en suspensión. Asimismo, una vez producidas, las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento pueden purificarse a partir del contenido del cultivo celular de acuerdo con procedimientos convencionales en la técnica, incluidos precipitación en sulfato amónico, columnas de afinidad, cromatografía en columna, electroforesis en gel y similares. Dichas técnicas están dentro de la experiencia en la técnica y no limitan la presente invención. Por ejemplo, en el documento WO 99/58679 y el documento WO 96/16990 se describen preparaciones de anticuerpos alterados.

Otro procedimiento más de expresión de las proteínas de unión a antígeno puede utilizar la expresión en un animal transgénico, tal como se describe en la patente de EE.UU. N° 4.873.316. Éste se refiere a un sistema de expresión usando el promotor de la caseína de animal que cuando se incorpora de forma transgénica en un mamífero permite que la hembra produzca la proteína recombinante deseada en su leche.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de producir un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de acuerdo con la invención, en el que el procedimiento comprende la etapa de cultivar una célula huésped transformada o transfeccionada con un vector de expresión que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la cadena ligera y/o pesada del anticuerpo de la invención y la recuperación de la proteína de unión a antígeno producida de ese modo.

En el presente documento se desvela además un procedimiento de producción de una proteína de unión a antígeno anti-LAG-3 (p. ej., un anticuerpo humanizado) desvelado en el presente documento que se une a LAG-3, procedimiento que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar un primer vector que codifica una cadena pesada del anticuerpo;
- (b) proporcionar un segundo vector que codifica una cadena ligera del anticuerpo;
- (c) transformar una célula huésped de mamífero (p. ej., CHO) con dichos vectores primero y segundo;
- (d) cultivar la célula huésped de la etapa (c) en condiciones que conducen a la secreción del anticuerpo por dicha célula huésped en dichos medios de cultivo;
- (e) recuperar el anticuerpo secretado de la etapa (d).

Una vez expresado mediante el procedimiento deseado, puede investigarse después la actividad *in vitro* de la proteína de unión a antígeno mediante el uso de un ensayo adecuado, tal como análisis de resonancia en plasmón superficial Biacore™, para evaluar la unión de la proteína de unión a antígeno a LAG-3. Adicionalmente, también se pueden usar otros ensayos *in vitro* e *in vivo* para determinar la capacidad de una proteína de unión a antígeno para producir la reducción de células que expresan LAG-3, tales como poblaciones de linfocitos T humanos activados.

El experto apreciará que, tras la producción de una proteína de unión a antígeno, tal como un anticuerpo, en concreto dependiendo de la línea celular usada y de la secuencia de aminoácidos concreta de la proteína de unión a antígeno, se pueden producir modificaciones postraduccionales. Por ejemplo, esto puede incluir la escisión de determinadas secuencias líder, la adición de varios restos de azúcar en varios patrones de glucosilación y fosforilación, desamidación, oxidación, mezcla de puentes disulfuro, isomerización, corte de lisina en C-terminal y ciclación de glutamina en N-terminal. En el presente documento se desvela el uso de proteínas de unión a antígeno que se han sometido, o han sufrido, a una o más modificaciones postraduccionales. Por tanto, una "proteína de unión a antígeno" o "anticuerpo" desvelado en el presente documento incluye una "proteína de unión a antígeno" o "anticuerpo", respectivamente, como se ha definido anteriormente que ha sufrido una modificación postraduccional tal como se describe en el presente documento,

La glicosilación de los anticuerpos en posiciones conservadas en sus regiones constantes se sabe que tiene un efecto profundo sobre la función del anticuerpo, particularmente la función efectora, véase, por ejemplo, Boyd y col. (1996) Mol. Immunol. 32: 1311-1318. Se contemplan las variantes de glicosilación de las proteínas de unión a antígeno de la invención, en las que se añaden, sustituyen, delecionan o modifican uno o más restos carbohidratos. La introducción de un motivo de asparagina-X-serina o asparagina-X-treonina crea un posible sitio de unión enzimática de los restos carbohidratos y, por tanto, pueden usarse para manipular la glicosilación de un anticuerpo. En Raju y col. (2001) Biochemistry 40: 8868-8876 la sialilación terminal de una inmunoadhesina TNFR-IgG se incrementó mediante un procedimiento de regalactosilación y/o resialilación usando beta-1, 4-galactosiltransferasa y/o alfa-2,3 sialiltransferasa. Se cree que el incremento de la sialilación terminal para incrementar la semivida de la inmunoglobulina. Los anticuerpos, en común con la mayoría de las glicoproteínas, normalmente se producen como una mezcla de glicoformas. Esta mezcla es particularmente evidente cuando los anticuerpos se producen en células eucariotas, particularmente de mamífero. Se han desarrollado diversos procedimientos para fabricar glicoformas definidas, véase Zhang y col. (2004) Science 303: 371; Sears y col. (2001) Science 291: 2344; Wacker y col. (2002) Science 298: 1790; Davis y col. (2002) Chem. Rev. 102: 579; Hang y col. (2001) Acc. Chem. Res 34: 727. Los anticuerpos (por ejemplo

del isotipo IgG, p. ej. IgG1) como se describe en el presente documento pueden comprender un número definido (p. ej., 7 o menos, por ejemplo 5 o menos, tal como dos o uno) de glicoforma(s).

La desamidación es una reacción enzimática que principalmente convierte asparagina (N) en ácido isoaspártico y ácido aspártico (D) en una proporción de aproximadamente 3:1. En un grado mucho menor, la desamidación se puede producir con residuos de glutamina de un modo similar. La desamidación en una CDR tiene como resultado un cambio en la carga de la molécula, pero normalmente no da lugar a un cambio en la unión a antígeno ni afecta a La FC/FD.

La oxidación se puede producir durante la producción y almacenamiento (es decir, en presencia de condiciones oxidantes) y tiene como resultado una modificación covalente de una proteína, inducida directamente por especies de oxígeno reactivas o indirectamente mediante reacción con subproductos secundarios de estrés oxidativo. La oxidación se produce principalmente con residuos de metionina, pero ocasionalmente se puede producir en residuos de triptófano y sin cisteína.

El desbarajuste de puentes disulfuro se puede producir durante la producción y en condiciones de almacenamiento básicas. En determinadas circunstancias, los puentes disulfuro pueden romperse o formarse de forma incorrecta, lo que tiene como resultado residuos de cisteína no apareados (-SH). Estos sulfhidrilos (-SH) libres (no apareados) pueden estimular el barajado.

La isomerización se produce típicamente durante la producción, purificación y almacenamiento (a pH ácido) y suele producirse cuando el ácido aspártico se convierte en ácido isoaspártico a través de un proceso químico.

La glutamina en N-terminal en la cadena pesada y/o la cadena ligera es probable que forme piroglutamato (pGlu). La mayor parte de la formación de pGlu se produce en el biorreactor de producción, pero se puede formar no enzimáticamente en función del pH y a la temperatura de procesamiento y las condiciones de almacenamiento. La formación de pGlu se considera una de las vías de degradación principales para los mAb recombinantes.

El cierre sobre sí misma de la lisina en C-terminal es una reacción enzimática catalizada por carboxipeptidasas y normalmente se observa en mAb recombinantes. Variantes de este proceso incluyen la eliminación de lisina de una o ambas cadenas pesadas. El cierre sobre sí misma de la lisina no parece afectar a la bioactividad y no tiene efectos sobre la función efectora de mAb.

Potenciación de la función efectora

Se cree que la interacción entre la región constate de una proteína de unión a antígeno y varios receptores Fc (FcR), incluyendo FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) y FcγRIII (CD16) para participar en las funciones efectoras, tales como ADCC y CDC, de la proteína de unión a antígeno.

Con la expresión "función efectora", como se usa en el presente documento, se pretende hacer referencia a una o más respuestas mediadas por actividad citotóxica mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), por actividad citotóxica dependiente del complemento (CDC), fagocitosis mediada por Fc o fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) y reciclado de anticuerpos a través del receptor FcRn.

Las propiedades de ADCC o CDC de las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento se pueden potenciar de varias formas.

Se ha demostrado que las regiones constantes de la IgG1 humana que contienen mutaciones específicas o glucosilación alterada en el residuo Asn297 para potenciar la unión a receptores Fc. En algunos casos, también se ha demostrado que estas mutaciones potencian la ADCC y la CDC (Lazar et al. PNAS 2006, 103; 4005-4010; Shields et al. J Biol Chem 2001, 276; 6591-6604; Nechansky et al. Mol Immunol, 2007, 44; 1815-1817).

En una realización, dichas mutaciones están en una o más de las posiciones seleccionadas de 239, 332 y 330 (IgG1) o las posiciones equivalentes en otros isotipos de IgG. Ejemplos de mutaciones adecuadas son S239D y I332E y A330L. En una realización, la proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento está mutada en las posiciones 239 y 332, por ejemplo S239D e I332E o en una realización adicional está mutada en tres o más posiciones seleccionadas de 239 y 332 and 330, por ejemplo S239D e I332E and A330L. (numeración del índice de la UE).

En el presente documento se desvela una proteína de unión a antígeno que comprende una región constante de cadena pesada quimérica, por ejemplo una de unión a antígeno que comprende una región constante de cadena pesada quimérica con al menos un dominio CH2 de IgG3, de modo que la proteína de unión a antígeno tiene una función efectora potenciada, por ejemplo en la que posee una ADCC potenciada o una CDC potenciada, o funciones ADCC y CDC potenciadas. En una realización de este tipo, la proteína de unión a antígeno puede comprender un dominio CH2 de IgG3 o ambos dominios CH2 pueden ser de IgG3.

En el presente documento se desvela también un procedimiento para producir una proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento que comprende las etapas de:

- a) cultivar una célula huésped recombinante que comprende un vector de expresión que comprende un ácido nucleico aislado como se describe en el presente documento, en el que el vector de expresión comprende una

secuencia de ácido nucleico que codifica una región Fc que contiene dominios derivados de las secuencias de línea germinal humanas IgG1 e IgG3; y

b) recuperar la proteína de unión a antígeno.

Dichos procedimientos para la producción de las proteínas de unión a antígeno se pueden realizar, por ejemplo, usando el sistema de tecnología COMPLEGENT™ disponible en BioWa, Inc. (La Jolla, CA, EE.UU.) y Kyowa Hakko Kogyo (now, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) Co., Ltd., en el que una célula huésped recombinante que comprende un vector de expresión en el que una secuencia de ácido nucleico que codifica una región Fc que contiene dominios derivados de las secuencias de la línea germinal humana de IgG1 e IgG3 se expresa para producir una proteína de unión a antígeno que tiene una actividad potenciada de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) que aumenta en relación con otra proteína de unión a antígeno, por otro lado idéntica, que carece de dicho dominio Fc quimérico. Los aspectos del sistema de tecnología COMPLEGENT™ se describen en los documentos WO2007011041 y US20070148165, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia. En una realización alternativa, la actividad CDC puede aumentarse introduciendo mutaciones específicas en la secuencia en la región Fc de una cadena de IgG. Los expertos en la técnica también reconocerán otros sistemas adecuados.

También se desvela en el presente documento una proteína de unión a antígeno que comprende una región constante de cadena pesada con un perfil de glicosilación alterado de modo que la proteína de unión a antígeno tenga una función efectora potenciada. Por ejemplo, en la que la proteína de unión a antígeno tiene una ADCC potenciada o una CDC potenciada o en el que tiene una función efectora ADCC y CDC potenciada. Ejemplos de metodologías adecuadas para producir proteínas de unión a antígeno con un perfil de glicosilación alterado se describen en los documentos WO2003011878, WO2006014679 y EP1229125, todos los cuales se pueden aplicar a las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento.

La presente invención también proporciona un procedimiento para producir un anticuerpo humanizado de acuerdo con la invención que comprende las etapas de:

a) cultivar una célula huésped recombinante que comprende un vector de expresión que comprende el ácido nucleico aislado de acuerdo con la invención en condiciones adecuadas para expresar el anticuerpo humanizado, en el que el gen FUT8 que codifica la alfa-1,6-fucosiltransferasa se ha inactivado en la célula huésped recombinante; y

b) aislar el anticuerpo humanizado producido por la célula huésped recombinante.

En el presente documento también se desvela un procedimiento para producir una proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento que comprende las etapas de:

a) expresar una proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento en una célula huésped recombinante, en donde el gen FUT8 que codifica la alfa-1,6-fucosiltransferasa se ha inactivado en la célula huésped recombinante; y

b) aislar la proteína de unión a antígeno producida por la célula huésped recombinante.

Dichos procedimientos para la producción de proteínas de unión a antígeno se pueden realizar, por ejemplo, usando el sistema de tecnología POTELEGENT™ disponible en BioWa, Inc. (La Jolla, CA, USA) y en las células CHOK1SV que carecen de una copia funcional del gen FUT8 producen anticuerpos monoclonales que tienen actividad potenciada de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) que está aumentada respecto a un anticuerpo monoclonal idéntico producido en una célula con un gen FUT8 funcional. Los aspectos del sistema de tecnología POTELEGENT™ se describen en los documentos US7214775, US6946292, WO0061739 y WO0231240, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia. Los expertos en la técnica también reconocerán otros sistemas adecuados.

En un aspecto adicional, en el presente documento se desvelan anticuerpos no fucosilados. Las referencias en el presente documento a anticuerpos "no fucosilados" o "afucosilados" se refieren a anticuerpos que alojan una estructura nuclear de tri-manosilo de N-glicanos de tipo complejo de Fc sin residuos de mucosa. Los anticuerpos no fucosilados o afucosilados de la presente invención no comprenden mucosa en la estructura del hidrato de carbono del núcleo unida a Asn297. Estos anticuerpos modificados mediante glucoingeniería que carecen del residuo de mucosa en el núcleo de los N-glucanos de FC puede exhibir una ADCC más fuerte que los equivalentes fucosilados debido a la potenciación de la capacidad de unión a FcγRIIIa.

Será evidente para los expertos en la técnica que dichas modificaciones no solo se pueden usar solas sino que se pueden usar en combinación entre sí con el fin de potenciar además la función efectora.

En el presente documento se desvela una proteína de unión a antígeno que comprende una región constante de cadena pesada que comprende una región constante de la cadena pesada mutada y quimérica. Por ejemplo, una proteína de unión a antígeno que comprende al menos un dominio CH2 de IgG3 humana y un dominio CH2 de IgG1 humana, en la que el dominio CH2 de IgG1 tiene una o más mutaciones en las posiciones seleccionadas de 239 y

332 y 330 (por ejemplo, las mutaciones se pueden seleccionar de S239D y I332E y A330L) de forma que la proteína de unión a antígeno tiene una función efectora potenciada. En este contexto, la función efectora potenciada puede equivaler a, por ejemplo, tener una ADCC potenciada o CDC potenciada, por ejemplo en la que tiene una ADCC potenciada y una CDC potenciada. En una realización, el dominio CH2 de IgG1 tiene las mutaciones S239D e I332E.

5 En el presente documento se desvela una proteína de unión a antígeno que comprende una región constante de cadena pesada quimérica y que tiene un perfil de glicosilación alterada. En una de estas realizaciones, la región constante de la cadena pesada comprende al menos un dominio CH2 de IgG3 y un dominio CH2 de IgG1 y tiene un perfil de glicosilación alterado de un modo tal que la proporción entre fucosa y manosa es 0,8:3 o menor, por ejemplo proteína de unión a antígeno que está defucosilada de modo que dicha proteína de unión a antígeno tiene una función efectora potenciada en comparación con una proteína de unión a antígeno equivalente con una región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina que carece de dichas mutaciones y un perfil de glicosilación alterado, por ejemplo que tiene una o más de las funciones siguientes, ADCC potenciada o CDC potenciada, por ejemplo que tiene ADCC potenciada y CDC potenciada.

15 En una realización alternativa, la proteína de unión a antígeno tiene al menos un dominio CH2 de IgG3 humana y al menos un dominio constante de la cadena pesada de IgG1 humana, en la que ambos dominios CH2 de IgG están mutados de acuerdo con las limitaciones descritas en el presente documento.

En el presente documento se desvela un procedimiento de producir una proteína de unión a antígeno descrita en el presente documento, que comprende las etapas de:

20 a) cultivar una célula huésped recombinante que contiene un vector de expresión que contiene un ácido nucleico aislado como se describe en el presente documento, comprendiendo dicho vector de expresión además una secuencia de ácido nucleico de Fc que codifica una región Fc que contiene dominios derivados de las secuencias de línea germinal humanas IgG1 e IgG3; y en la que el gen FUT8 que codifica alfa-1,6-fucosiltransferasa se ha inactivado en la célula huésped recombinante, y
b) recuperar la proteína de unión a antígeno.

25 Dichos procedimientos para la producción de proteínas de unión a antígeno se pueden realizar, por ejemplo, usando el sistema de tecnología AccretaMab™ disponible en BioWa, Inc. (La Jolla, CA, USA), que combina los sistemas de tecnología POTELLIGENT™ y COMPLEGENT™ para producir una proteína de unión a antígeno que tiene una actividad ADCC y CDC potenciada que ha aumentado con respecto a, por otro lado, anticuerpos monoclonales idénticos que carecen de un dominio Fc quimérico y que tiene fucosa en el oligosacárido.

30 En el presente documento se desvela una proteína de unión a antígeno que comprende una región constante de cadena pesada quimérica y mutada, teniendo dicha proteína de unión a antígeno un perfil de glicosilación alterado de modo tal la proteína de unión a antígeno tiene una función efectora potenciada, por ejemplo que posee una o más de las siguientes funciones, ADCC potenciada o una CDC potenciada. En una realización, las mutaciones se seleccionan de las posiciones 239 y 332 y 330, por ejemplo las mutaciones se seleccionan de S239D e I332E y A330L. En una
35 realización adicional, la región constante de la cadena pesada comprende al menos un dominio CH2 de IgG3 humana y dominio CH2 de IgG1 humana. En una realización, la región constante de la cadena pesada tiene un perfil de glicosilación alterado de forma que la proporción entre mucosa y manosa es 0,8:3 o inferior, por ejemplo la proteína de unión antígeno está defucosilada de forma que dicha proteína de unión antígeno tiene una función efectora potenciada en comparación con una proteína de unión antígeno no quimérica equivalente o con una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina que carece de dichas mutaciones y perfil de glicosilación alterado.
40

Extensión de la semivida

El incremento de la semivida, o extensión de la servida, puede ser útil en aplicaciones *in vivo* de proteínas de unión a antígeno, especialmente anticuerpos y, más especialmente, fragmentos de anticuerpos de tamaño pequeño. Dichos fragmentos (Fv, Fv unidos por puentes disulfuro, Fab, scFv, dAb) generalmente se eliminan rápidamente del cuerpo.

45 Las proteínas de unión a antígeno de acuerdo con la divulgación se pueden adaptar o modificar para proporcionar un incremento de la semivida *in vivo* y, en consecuencia, tiempos de persistencia, o residencia, más prolongados, de la actividad funcional de la proteína de unión a antígeno en el cuerpo. Adecuadamente, dichas moléculas modificadas tienen un aclaramiento disminuido y un tiempo de residencia media aumentado en comparación con la molécula no adaptada. El incremento de la semivida puede mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de una
50 molécula terapéutica también pueden ser importantes para mejorar el cumplimiento del paciente.

Las expresiones “semivida” ($t_{1/2}$) y “semivida en suero” hacen referencia al tiempo necesario para que la concentración en suero (o plasma) de una proteína de unión a antígeno de acuerdo con la divulgación se reduzca en un 50% *in vivo*, por ejemplo debido a la degradación de la proteína de unión a antígeno y/o aclaramiento o secuestro de la proteína de unión a antígeno por mecanismos naturales.

55 Las proteínas unión a antígeno de la divulgación se pueden estabilizar *in vivo* e incrementar su semivida uniéndolas a moléculas que resisten la degradación y/o el aclaramiento o secuestro (“resto de extensión de la semivida” o “molécula de extensión de la semivida”). Las estrategias de extensión de la semivida se recapitulan en, por ejemplo, “*Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives*”, Editada por Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012,

ISBN: 978-3-527-32849-9. Estrategias de extensión de la semivida incluyen: PEGilación, polisialilación, HESilación, miméticos de PEG recombinante, N-glicosilación, O-glicosilación, fusión de Fc, Fc modificado por ingeniería, unión a IgG, fusión de albúmina, unión a albúmina, acoplamiento de albúmina y nanopartículas.

5 En una realización, el resto o molécula de extensión de la semivida es un resto de polietilenglicol o un mimético de PEG. En una realización, la proteína de unión a antígeno comprende (opcionalmente está constituida por) un dominio variable único de la divulgación ligado a un resto de polietilenglicol (opcionalmente, teniendo dicho resto el tamaño de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 kDa, opcionalmente de aproximadamente 40 kDa de PEG lineal o modificado). Se hace referencia al documento WO04081026 para una información más detallada sobre la PEGilación de los anticuerpos de dominio y los restos de unión. En una realización, el antagonista está constituido por un monómero de anticuerpo de dominio unido a un PEG, siendo el monómero del anticuerpo de dominio un dominio variable único de acuerdo con la divulgación. Miméticos de PEG adecuados se recapitulan en, por ejemplo, el Capítulo 4, páginas 63-80 *"Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives"* Edited by Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9.

15 Se cree que la interacción entre la región Fc de un anticuerpo y varios receptores de Fc (FcγR) participa en la fagocitosis y la semivida/aclaramiento de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. Se cree que el receptor FcRn neonatal está implicado en el aclaramiento de los anticuerpos y la transcitosis a través de los tejidos (véase Junghans (1997) Immunol. Res 16: 29-57; y Ghetie y col. (2000) Annu. Rev. Immunol. 18: 739-766). En una realización, el resto de extensión de la semivida puede ser una región Fc de un anticuerpo. Dicha región Fc puede incorporar varias modificaciones en función de la propiedad deseada. Por ejemplo, un epítipo del receptor de rescate se puede incorporar en el anticuerpo para aumentar la semivida en suero, véase el documento US 5,739,277.

20 Los residuos de IgG1 humana que se ha determinado que interaccionan directamente con los FcRn humanos incluyen Ile253, Ser254, Lys288, Thr307, Gln311, Asn434 y His435. De acuerdo con esto, las sustituciones en cualquiera de las posiciones descritas en esta sección pueden permitir un incremento de la semivida en suero y/o alteraciones en las propiedades efectoras de los anticuerpos.

25 La extensión de la semivida mediante fusión a la región Fc se recapitula en, por ejemplo, el Capítulo 9, páginas 157-188 *"Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives"* Edited by Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9.

30 Típicamente, un polipéptido que aumenta la semivida en suero *in vivo*, es decir una molécula de extensión de la semivida, es un polipéptido natural *in vivo* y que resiste la degradación o eliminación mediante mecanismos endógenos que eliminan el material no deseado del organismo (p. ej., ser humano). Normalmente, dichas moléculas son proteínas naturales que tienen una semivida prolongada *in vivo*.

35 Por ejemplo, un polipéptido que aumenta la semivida en suero *in vivo* se puede seleccionar de proteínas de la matriz extracelular, proteínas encontradas en sangre, proteínas encontradas en la barrera hematoencefálica o en tejido neural, proteínas localizadas en el riñón, el hígado, los músculos, los pulmones, el corazón, la piel o los huesos, proteínas de estrés, proteínas específicas de enfermedad o proteínas implicadas en el transporte de Fc. Polipéptidos adecuados se describen en, por ejemplo, el documento WO2008/096158.

Dicho abordaje también se puede usar para la liberación dirigida de una proteína de unión a antígeno, por ejemplo un dominio variable único, de acuerdo con la divulgación a un tejido de interés. En una realización, se proporciona la liberación dirigida de un dominio variable único de alta afinidad de acuerdo con la divulgación.

40 En una realización, una proteína de unión a antígeno, por ejemplo un dominio variable único, de acuerdo con la divulgación, se puede unir, es decir conjugar o asociar, a seroalbúmina, fragmentos y análogos de la misma. La extensión de la semivida mediante fusión a la albúmina se revisa en, por ejemplo, el Capítulo 12, páginas 223-247 *"Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives"* Edited by Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9.

45 Ejemplos de albúmina, fragmentos de albúmina o variantes de albúmina adecuadas se describen en, por ejemplo, los documentos WO2005077042 y WO2003076567.

En otra realización, un dominio variable único, polipéptido o ligando de acuerdo con la divulgación, se puede unir, es decir conjugar o asociar, a la transferrina, fragmentos y análogos de la misma.

50 En una realización, la extensión de la semivida se puede conseguir dirigiendo un antígeno o epítipo que incrementa la semivida *in vivo*. El tamaño hidrodinámico de una proteína de unión a antígeno y su semivida en suero se puede aumentar conjugando o asociando una proteína de unión a antígeno de la divulgación a un dominio de unión que se une a una molécula natural e incrementa la semivida *in vivo*.

55 Por ejemplo, la proteína de unión a antígeno de acuerdo con la divulgación se puede conjugar o unir a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-receptor de FC neonatal antiseroalbúmina, por ejemplo dAb receptor de Fc anti-SA o antineonatal, Fab, Fab' o scFv, o a un affibody anti-SA o affibody del receptor de Fc anti-neonatal o un avímero anti-SA o un dominio de unión anti-SA que comprende un armazón seleccionado de, entre otros, el grupo constituido por

CTLA-4, lipocalina, SpA, un affibody, un avímer, o GroEl y fibronectina (véase el documento WO2008096158 para una divulgación de estos dominios de unión. Conjugación se refiere a una composición que comprende polipéptido, dAb o antagonista de la divulgación que está unido (de forma covalente o no covalente) a un dominio de unión tal como un dominio de unión que se une a seroalbúmina.

- 5 En otra realización, el dominio de unión puede ser un dominio polipeptídico tal como un dominio de unión a albúmina (DUA) o una pequeña molécula que se une a la albúmina (revisado, por ejemplo, en el Capítulo 14, páginas 269-283 y el Capítulo 15, páginas 285-296, *"Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives"* Edited by Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9).

- 10 En una realización se proporciona una proteína de fusión que comprende una proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento y un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de albúmina antisuero o del receptor Fc anti-neonatal.

- 15 La semivida prolongada de los anticuerpos IgG se ha notificado que depende de su unión a FcRn. Por tanto, las sustituciones que aumentan la afinidad de unión de IgG a FcRn a pH 6,0 al tiempo que se mantiene la dependencia de pH de la interacción mediante ingeniería de la región constante se han estudiado ampliamente (Ghetie et al., Nature Biotech. 15: 637-640, 1997; Hinton et al., JBC 279: 6213-6216, 2004; Dall'Acqua et al., J Immunol 117: 1129-1138, 2006). Otro medio de modificación de las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento implica incrementar la semivida in vivo de dichas proteínas mediante la modificación del dominio constante de inmunoglobulina o dominio de unión a FcRn (receptor de Fc del neonato).

- 20 En mamíferos adultos, el FcRn, también conocido como receptor de Fc neonatal, desempeña un papel crucial en el mantenimiento de los niveles de anticuerpo en suero actuando como receptor protector que se une y rescata anticuerpos del isotipo IgG de la degradación. Las moléculas de IgG sufren endocitosis por las células endoteliales y si se unen a FcRn, se reciclan en la circulación. Por el contrario, las moléculas de IgG que no se unen a FcRn entran en las células y son dirigidas a la vía lisosómica, donde se degradan.

- 25 Se cree que el receptor de FcRn neonatal está implicado en el aclaramiento de los anticuerpos y la transcitosis a través de los tejidos (véase Junghans (1997) Immunol. Res 16, 29-57 y Ghetie et al (2000) Annu.Rev.Immunol. 18, 739-766). Los residuos de IgG1 humana que se ha determinado que interaccionan directamente con los FcRn humanos incluyen Ile253, Ser254, Lys288, Thr307, Gln311, Asn434 y His435. Los desplazamientos en cualquiera de las posiciones descritas en esta sección pueden permitir un incremento de la semivida en suero y/o alteraciones en las propiedades efectoras de las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento.

- 30 Las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento pueden tener modificaciones de aminoácidos que aumentan la afinidad del dominio constante o fragmento del mismo por FcRn. El incremento de la semivida de las IgG terapéuticas y diagnósticas y otras moléculas bioactivas tiene muchos beneficios, incluida la reducción de la cantidad y/o la frecuencia de la dosificación de estas moléculas. En una realización se proporciona una proteína de unión a antígeno en el presente documento o una proteína de fusión que comprende todo o una porción (una porción de unión a FcRn) de un dominio constante de IgG que tiene una o más de estas modificaciones de aminoácidos y una molécula proteica no IgG o no proteica conjugada con dicho dominio constante de IgG modificado, en el que la presencia del dominio constante de IgG modificado aumenta la semivida in vivo de la proteína de unión a antígeno.

- 40 La publicación PCT N° WO 00/42072 divulga un polipéptido que comprenden una región Fc variante con alteración de la afinidad de unión a FcRn, en el que el polipéptido comprende una modificación de aminoácido en una cualquiera o más de las posiciones de aminoácido 238, 252, 253, 254, 255, 256, 265, 272, 286, 288, 303, 305, 307, 309, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 386, 388, 388, 400, 413, 415, 424, 433, 433, 434, 435, 435, 436, 439, y 447 de la región Fc, en el que la numeración de los residuos de la región Fc es la del índice de la UE (Kabat y col., et al).

- 45 La publicación PCT n° WO 02/060919 A2 divulga una IgG modificada que comprende un dominio constante de IgG que comprende una o más modificaciones de aminoácidos respecto a un dominio constante de IgG salvaje, en el que la IgG modificada tiene una mayor semivida en comparación con la semivida de una IgG que tiene el dominio constante de IgG salvaje, y en el que la una o más modificaciones de aminoácidos están en una o más de las posiciones 251, 253, 255, 285-290, 308-314, 385-389 y 428-435.

- 50 Shields y col. (2001, J Biol Chem ; 276:6591-604) usaron mutagénesis de barrido con Alanina para alterar los residuos en la región Fc de un anticuerpo IgG1 humano y, después, evaluaron la unión a FcRn humano. Las posiciones que anulan con eficacia la unión a FcRn cuando se cambian a alanina incluyen I253, S254, H435 y Y436. Otras posiciones mostraron una reducción más pronunciada de la unión del siguiente modo: E233-G236, R255, K288, L309, S415 y H433. Varias posiciones de aminoácidos exhibieron una mejora en la unión a FcRn cuando se cambian a alanina; notablemente entre estos se encuentran P238, T256, E272, V305, T307, Q311, D312, K317, D376, E380, E382, S424 y N434. Muchas otras posiciones exhibieron una ligera mejora (D265, N286, V303, K360, Q362 y A378) o ningún cambio (S239, K246, K248, D249, M252, E258, T260, S267, H268, S269, D270, K274, N276, Y278, D280, V282, E283, H285, T289, K290, R292, E293, E294, Q295, Y296, N297, S298, R301, N315, E318, K320, K322, S324, K326, A327, P329, P331, E333, K334, T335, S337, K338, K340, Q342, R344, E345, Q345, Q347, R356, M358, T359, K360, N361, Y373, S375, S383, N384, Q386, E388, N389, N390, K392, L398, S400, D401, K414, R416, Q418, Q419, N421,

V422, E430, T437, K439, S440, S442, S444, and K447) en la unión a FcRn.

El efecto más pronunciado se observó en las variantes de combinación con mejor unión a FcRn. A pH 6,0, la variante E380A/N434A mostró una unión a FcRn, más de 8 veces mejor respecto a la IgG1 nativa, en comparación con 2 veces por E380A y 3,5 veces por N434A. La adición de T307A a esto efectuó una mejora por 12 veces de la unión respecto a la IgG1 nativa. En una forma de realización, la proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento comprende las mutaciones E380A/N434A y tiene una unión incrementada a FcRn.

Dall'Acqua et al. (2002, J Immunol.;169:5171-80) han descrito la mutagénesis aleatoria y detección selectiva de bibliotecas de expresión en fagos del fragmento Fc-bisagra de IgG1 humana frente al FcRn de ratón. Divulgaron la mutagénesis aleatoria de las posiciones 251, 252, 254-256, 308, 309, 311, 312, 314, 385-387, 389, 428, 433, 434, y 436. Las principales mejoras en la estabilidad del complejo IgG1-FcRn humano se produce al sustituir los residuos localizados en una banda a través de la interfaz Fc-FcRn (M252, S254, T256, H433, N434, y Y436) y, en menor medida, con las sustituciones de residuos en la periferia, como V308, L309, Q311, G385, Q386, P387 y N389. La variante con la afinidad más alta por FcRn humano se obtuvo combinando las mutaciones M252Y/S254T/T256E and H433K/N434F/Y436H y exhibió un incremento por 57 de la afinidad con respecto a la IgG1 natural. El comportamiento in vivo de dicha IgG1 humana mutada exhibió un incremento de casi 4 veces la semivida en suero en macaco de Java en comparación con la IgG1 natural.

En el presente documento se desvela una variante de una proteína de unión a antígeno con una unión a FcRn optimizada. En una realización preferida, dicha variante de una proteína de unión a antígeno comprende al menos una modificación de aminoácidos en la región Fc de dicha proteína de unión a antígeno, en la que dicha modificación se selecciona del grupo constituido por 226, 227, 228, 230, 231, 233, 234, 239, 241, 243, 246, 250, 252, 256, 259, 264, 265, 267, 269, 270, 276, 284, 285, 288, 289, 290, 291, 292, 294, 297, 298, 299, 301, 302, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 315, 317, 320, 322, 325, 327, 330, 332, 334, 335, 338, 340, 342, 343, 345, 347, 350, 352, 354, 355, 356, 359, 360, 361, 362, 369, 370, 371, 375, 378, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 390, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 403, 404, 408, 411, 412, 414, 415, 416, 418, 419, 420, 421, 422, 424, 426, 428, 433, 434, 438, 439, 440, 443, 444, 445, 446 y 447 de la región Fc en comparación con dicho polipéptido parental, siendo la numeración de los aminoácidos en la región Fc la del índice de la UE de Kabat,

En un aspecto adicional, las modificaciones son M252Y/S254T/T256E.

Adicionalmente, varias publicaciones describen procedimientos para obtener moléculas fisiológicamente activas cuyas semividas se modifican introduciendo un polipéptido de unión a FcRn en las moléculas (documento WO 97/43316; patente de EE.UU. N° 5.869.046; patente de EE.UU. N° 5.747.035; documentos WO 96/32478; WO 91/14438) o fusionando las moléculas con anticuerpos cuyas afinidades de unión por FcRn están conservadas pero las afinidades por otros receptores Fc se han reducido considerablemente (documento WO 99/43713) o fusionando con los dominios de unión a FcRn de los anticuerpos (documentos WO 00/09560; patente de EE.UU. N° 4.703.039).

Aunque las sustituciones en la región constante pueden mejorar significativamente las funciones de los anticuerpos IgG terapéuticos, las sustituciones en la región constante estrictamente conservada tienen el riesgo de inmunogenicidad en seres humanos (Presta, supra, 2008; De Groot and Martin, Clin Immunol 131: 189-201, 2009) y la sustitución en la secuencia de la región variable altamente diversa podría ser menos inmunogénica. Los informes concernientes a la región variante incluyen modificar mediante ingeniería los residuos de CDR para mejorar la afinidad de unión al antígeno (Rothe et al., Expert Opin Biol Ther 6: 177-187, 2006; Bostrom et al., Methods Mol Biol 525: 353-376, 2009; Thie et al., Methods Mol Biol 525: 309-322, 2009) e ingeniería de los residuos CDR y del marco conservado para mejorar la estabilidad (Worn and Pluckthun, J Mol Biol 305: 989-1010, 2001; Ewert et al., Methods 34: 184-199, 2004) y disminuir el riesgo de inmunogenicidad (De Groot and Martin, supra, 2009; Jones et al., Methods Mol Biol 525: 405-423, xiv, 2009). Como se ha indicado, la mejor afinidad por el antígeno se puede conseguir mediante maduración por afinidad usando la expresión en fagos o ribosoma de una biblioteca aleatorizada.

La mejor estabilidad se puede obtener racionalmente a partir de un diseño racional en base a la secuencia y la estructura. El riesgo de inmunogenicidad disminuido (desinmunización) también se puede conseguir mediante varias metodologías de humanización y la eliminación de los epítomos de los linfocitos T, que se puede predecir usando tecnologías *in silico* o determinar mediante ensayos *in vitro*. Adicionalmente, las regiones variables se han modificado mediante ingeniería para disminuir el pI. Una semivida más larga se observó para estos anticuerpos en comparación con anticuerpos silvestres a pesar de la unión a FcRn comparable. La ingeniería o selección de anticuerpos con unión a antígeno dependiente de pH para modificar la semivida del anticuerpo y/o antígeno, por ejemplo la semivida del anticuerpo IgG2 se puede acortar si los mecanismos de aclaramiento mediados por antígeno normalmente degradan el anticuerpo cuando está unido al antígeno. De un modo similar, el complejo antígeno:anticuerpo puede afectar a la semivida del antígeno, extendiendo la semivida protegiendo al antígeno de los procesos de degradación típicos o acortando la semivida a través de una degradación mediada por anticuerpos. Una realización se refiere a anticuerpos con una afinidad más alta por el antígeno a pH 7,4 en comparación con el pH endosómico (es decir, pH 5,5-6,0) de forma que la proporción de KD a pH5,5/ pH 7,4 o a pH 6,0/ pH 7,4 es 2 o mayor. Por ejemplo, para potenciar las propiedades farmacocinéticas (FC) y farmacodinámicas (FD) del anticuerpo, es posible modificar por ingeniería la unión sensible al pH del anticuerpo introduciendo histidinas en los residuos de CDR.

Composiciones Farmacéuticas

Las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento normalmente, aunque no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo de acuerdo con la invención y uno o más excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los procedimientos para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas son bien conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., Remingtons Pharmaceutical Sciences, 16th edition (1980) Mack Publishing Co and Pharmaceutical Biotechnology; Plenum publishing corporation; Volumes 2, 5 y 9).

Las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento se pueden formular para la administración de cualquier modo conveniente. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse, por ejemplo, mediante inyección o infusión continua (ejemplos incluyen, entre otros, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, subcutánea, intramuscular o intraportal). En una realización, la composición es adecuada para inyección subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser adecuadas para administración tópica (que incluye, entre otras, administración epicutánea, inhalada, intranasal u ocular) o administración enteral (que incluye, entre otros, administración oral o rectal).

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender entre 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg de proteína de unión al antígeno, por ejemplo entre 0,1 mg/lg y 5 mg/kg de proteína de unión al antígeno. Como alternativa, la composición puede comprender entre 1,0 mg/kg y 3,0 mg/kg.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, además de una proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento, uno o más de otros agentes terapéuticos. Agentes terapéuticos adicionales que se pueden combinar con una proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento incluyen, entre otros, anticuerpos anti-CTLA-4 (p. ej., ipilimumab y tremelimumab), anti-TIM-3, anti-OX40, anti-OX40L, anti-PD1 (p. ej., nivolumab, lambrolizumab), anti-PD1L, anti-GITR, anti-IL-5 (p. ej., mepolizumab), anti-factor de activación de linfocitos B (BLyS) (p. ej., belimumab), anti-GITRL, anti-IL-7, anti-IL-7R, anti-CD20, anti-CCL20, anti-TNF α , anti-OSM y anti-IL-6, así como inhibidores de JAK, CCR9, RIP quinasas, proteínas BET, ROR γ 1 y tiopurinas.

Las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento y uno o más de otros agentes terapéuticos para terapia de combinación se pueden formular en la misma composición o presentar en composiciones separadas. Las composiciones presentadas por separado se pueden administrar de forma simultánea o secuencial.

Procedimientos de uso

Las proteínas de unión a antígeno descritas en el presente documento pueden usarse en terapia. Las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento que se unen al gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3) y producen reducción de linfocitos T activados por LAG-3+ pueden tener uso en el tratamiento o prevención de las enfermedades asociadas con la implicación de linfocitos T patógenos, tales como enfermedades autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, enfermedades alérgicas y cáncer.

Ejemplos de estados de enfermedad en los que la proteína de unión a antígeno tiene efectos potencialmente beneficiosos incluyen enfermedades autoinmunitarias, incluyendo, entre otras, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa), artritis reumatoide, cirrosis biliar primaria, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, hepatitis autoinmune, uveítis, diabetes de tipo I, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad de Grave, enfermedad del injerto contra el huésped, tratamiento y/o prevención del rechazo del trasplante de órganos, por ejemplo rechazo de trasplante renal o hepático, colangitis esclerosante primaria, sarcoidosis, vasculitis, nefritis, púrpura trombocitopénica autoinmune, esclerosis sistémica, enfermedad celíaca, síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos, alopecia areata y miastenia gravis, enfermedades infecciosas, incluyendo, entre otras, hepatitis C, hepatitis B, VIH, tuberculosis y malaria; y enfermedades alérgicas incluyendo, entre otras, asma, dermatitis atópica y EPOC.

Las proteínas de unión a antígeno desveladas en el presente documento también pueden tener uso en el tratamiento del cáncer, incluyendo, entre otros, cáncer de ovarios, melanoma (p. ej., melanoma maligna metastásica), cáncer de próstata, cáncer intestinal (p. ej., cáncer de colon y cáncer de intestino delgado), cáncer de estómago, cáncer esofágico, cáncer de mama, cáncer de pulmón (p. ej., carcinoma de células claras), cáncer pancreático, cáncer de útero, cáncer de hígado, cáncer de vejiga urinaria, cáncer cervicouterino, cáncer oral, cáncer cerebral, cáncer testicular, cáncer de piel, cáncer de tiroides y neoplasias malignas hematológicas incluyendo mielomas y leucemias crónicas y agudas.

Los expertos en la técnica apreciarán que las referencias en el presente documento a "tratamiento" o "terapia" pueden, en función de la afección, extenderse a profilaxis además del tratamiento de una afección establecida.

Por tanto, se proporciona como aspecto adicional de la invención un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de acuerdo con la invención para usar en terapia.

Por tanto, también se proporciona un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de acuerdo con la invención para usar en el tratamiento de la psoriasis, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, cirrosis biliar primaria, LES, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa o hepatitis autoinmune; una enfermedad infecciosa, una enfermedad alérgica o cáncer.

- 5 En una realización adicional se proporciona una proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento para usar en el tratamiento de la psoriasis.

En una realización adicional se proporciona una proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento para usar en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

- 10 En una realización adicional se proporciona un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de acuerdo con la invención para usar en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, es una cantidad de una proteína de unión a antígeno desvelada en el presente documento requerida para mejorar o reducir uno o más síntomas o para prevenir o curar la enfermedad.

Ejemplos

- 15 Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan la invención.

Ejemplo 1: Análisis SPR de Biacore™ de anticuerpos humanizados anti –LAG-3 purificados

- Se humanizó A9H12 (IMP731), como se divulga en el documento WO 2008/132601, injertando CDR murinos en dos estructuras aceptoras humanas de cadena pesada y dos de cadena ligera. Se preparó una serie de variantes anti-LAG-3 humanizadas de cadena pesada y ligera, que contienen mutaciones inversas de humano a murino y modificaciones de CDR. Las variantes de cadena pesada se numeraron de H0 a H8, y J0, J7 a J13 y las variantes de la cadena ligera se numeraron de L0 a L10 y M0 a M1. Se analizó la unión de los sobrenadantes de los cultivos que contenían todas las combinaciones de variantes anti-LAG-3 humanizadas de cadena pesada y ligera a LAG-3 soluble recombinante marcado en Fc (IMP321). Los datos se analizaron usando un modelo 1:1 inherente al software Biacore™ 4000. Los anticuerpos se seleccionaron en base a las afinidades calculadas y también mediante comparación visual de sensogramas de unión con el anticuerpo quimérico IMP731. Se identificó un total de 54 construcciones que exhibían una unión equivalente o mejorada de IMP321 para reanálisis usando Biacore™ 3000. Los datos se ajustaron a 1:1 y a modelos bivalentes, inherentes al software de análisis Biacore 3000 y los datos de unión se compararon normalizando las curvas de unión en asociación máxima y comparando las tasas de disociación frente a IMP731 visualmente. Estos activaron los anticuerpos que mostraron tasas de disociación mejoradas en comparación con IMP731 que se ha de distinguir. Se seleccionó un total de 18 anticuerpos anti-LAG-3 humanizados para su posterior análisis en base a una cinética de unión equivalente o mejorada a sLAG-3 recombinante en comparación con IMP731. Estos 18 anticuerpos humanizados se volvieron a expresar y analizar del siguiente modo:
- Los anticuerpos humanizados anti-LAG-3 se expresaron en células HEK 293 6E y se purificaron mediante cromatografía de afinidad del siguiente modo:

Expresión en HEK 293 6E a escala de 100 ml

Los plásmidos de expresión que codifican las cadenas pesada y ligera de los anticuerpos humanizados identificados en la Tabla 3 se sometieron a co-transfección transitoria en células HEK 293 6E y se expresaron a escala de 100 ml para producir el anticuerpo.

Purificación de anticuerpos humanizados

- 40 Las moléculas de anticuerpo expresadas se purificaron mediante cromatografía de afinidad. A los sobrenadantes de los cultivos celulares se añadieron perlas de sefarosa proteína A (GE Healthcare N° de cat. 17 - 5280 - 04) y se mezclaron a temperatura ambiente durante 30-60 minutos. Las perlas de proteína A sefarosa se centrifugaron después y se lavaron en PBS. Después, la mezcla se añadió a una columna desechable de 10 ml (Pierce, n° de cat.: 29924) y se dejó drenar el PBS. La columna se lavó 3 veces con 10 ml de PBS antes de la elución del anticuerpo con tampón de elución de IgG (Pierce, n° de cat.: 21009). El anticuerpo eluido se neutralizó inmediatamente usando tampón clorhidrato Trizma® 1M (T2819) y después se intercambió con tampón en PBS con una columna Vivaspin 6 mwco 5000 (n° de cat.: FDP-875 - 105D). El rendimiento se determinó mediante medición de la absorbancia a 280 nm. El nivel de proteína agregada en la muestra purificada se determinó mediante cromatografía de exclusión por tamaño.

Cinética de unión

- 50 La cinética de unión de los anticuerpos purificados para una molécula de sLAG-3 se evaluó mediante SPR usando un Biacore™ 3000. Un anticuerpo kappa anti-humano de cabra (Southern Biotech, número de catálogo 2060 - 01) se inmovilizó en un circuito CM5 mediante acoplamiento de amina primaria. Los anticuerpos anti-LAG3 humanizados se capturaron sobre esta superficie y la molécula LAG3-Ig IMP321 (Chrystelle Brignone, Caroline Grygar, Manon Marcu, Knut Schakel, Frederic Triebel, The Journal of Immunology, 2007, 179: 4202 - 4211) usada como analito a 64 nM con

una inyección de tampón (es decir, 0 nM) se usó como doble referencia de las curvas de unión. La regeneración se produjo con glicina 10 mM a pH 1,5. El recorrido se llevó a cabo en el Biacore™ 3000 usando HBS-EP como tampón de desarrollo y a 25°C. Los sensogramas se normalizaron según la unión a la máxima asociación y las tasas de disociación se compararon frente a IMP731 mediante inspección visual de los perfiles del sensograma.

- 5 Los resultados muestran que los anticuerpos anti-LAG-3 humanizados purificados se pueden clasificar en 3 grupos; el grupo 1 con variantes humanizadas que parecen ser mejores en la unión a IMP321 que IMP731 quimérico, el grupo 2 con variantes que parecen unirse de un modo muy similar a IMP731 y el grupo 3 con variantes que demuestran una unión peor que IMP731.
- 10 10 variantes humanizadas entran dentro del grupo 1 y demuestran tasas de disociación mejoradas (es decir, reducidas) en comparación con IMP731 mediante inspección visual de los sensogramas Biacore™. Todas estas moléculas contenían la cadena ligera L7, que contiene una sustitución de glicina a prolina en la posición 27e en la CDR1 de la cadena ligera. Estos datos indican que la prolina en la posición 27e mejora la tasa de disociación para IMP321 de los anticuerpos anti-LAG-3 humanizados cuando se aparean con numerosas cadenas pesadas humanizadas.
- 15 De los anticuerpos restantes analizados, 4 moléculas entran dentro del grupo 2 y tenían tasas de disociación similares al anticuerpo IMP731 quimérico, mientras que otras 4 moléculas entran dentro del grupo 3 y exhiben peores tasas de disociación que IMP731. La tabla 3 proporciona una clasificación aproximada de dichas moléculas en comparación con IMP731. H5L7 exhibe la mejor tasa de disociación (es decir, la menor) en este experimento mediante inspección visual de los sensogramas Biacore™.

20 Tabla 3: Comparación de las tasas de disociación con IMP731

Variante humanizada	Comparación de las tasas de disociación con IMP731	Orden de clasificación de las tasas de disociación
H5L7	mejor	1
H1L7	mejor	2
J7L7	mejor	3
H4L7	mejor	4
J11L7	mejor	5
H2L7	mejor	6
J13L7	mejor	7
H7L7	mejor	8
J0L7	mejor	9
H0L7	mejor	10
H1L1	igual	
H5L1	igual	
J7L1	igual	
J11L1	igual	
J13L1	peor	
H7L1	peor	
J0L1	peor	
H0L1	peor	

Ejemplo 2: Análisis de unión de anticuerpos anti-LAG-3 humanizados afucosilados y fucosilados naturales para determinar la unión a LAG-3-His humano recombinante usando el Biacore™T100

- 25 El anticuerpo afucosilado H5L7BW se generó mediante la expresión de plásmidos que codifican H5L7 en la línea celular BioWa POTELLIGENT® (CHO defectiva en FUT8). Se ha demostrado que los anticuerpos afucosilados producidos usando tecnología POTELLIGENT® exhiben un incremento de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) en comparación con los anticuerpos convencionales altamente fucosilados equivalentes mediante un incremento de la afinidad por FcγRIIIa (CD16).

Los anticuerpos afucosilados y fucosilados naturales se compararon según su capacidad para unirse a LAG-3 ECD humano recombinante con una His6 en el extremo C (SEQ ID NO. 51) usando Biacore™ T100 (GE Healthcare™). La proteína A se inmovilizó en un chip CM5 mediante acoplamiento de amina primaria. Después, esta superficie se usó para capturar los anticuerpos humanizados. Después, LAG-3 ECD-His6 humano recombinante se pasó por los anticuerpos capturados a 32, 8, 2, 0,5 y 0,125 nM y la regeneración se llevó a cabo usando NaOH 50 mM. Las curvas de unión se comprobaron doblemente con inyección de tampón (es decir, 0 nM) y los datos se ajustaron al software de análisis T100 usando el modelo 1:1. El recorrido se llevó a cabo a 25°C usando HBS-EP como tampón de carrera.

Con el fin de investigar la significación estadística de estos datos cinéticos, este experimento se repitió 3 veces con el mismo lote de los cuatro anticuerpos y el control quimérico. Los parámetros KD, ka y kd se sometieron a transformación log (en base 10) antes de análisis estadísticos separados. Para cada parámetro se realizó un análisis de modelos mixtos de la varianza ("ANOVA") con datos transformados, incluyendo términos para Run (Random Block Effect, efecto de bloqueo aleatorio) y Anticuerpo.

A partir del ANOVA se predijeron las medias geométricas para cada anticuerpo, además de intervalos estadísticamente plausibles (intervalos de confianza del 95%) para cada media. En el Anova se realizaron comparaciones planeadas de los anticuerpos. Las comparaciones se presentan como proporciones entre los dos anticuerpos comparados, de nuevo con intervalos de confianza del 95% y valores p. Las proporciones también se pueden interpretar como un número de cambios, por ejemplo una proporción de 0,1 corresponde a una disminución del 90%.

Se obtuvieron las medias geométricas para cada uno de los anticuerpos humanizados y el control quimérico IMP731 para la afinidad de unión (KD), mostrado en la Tabla 4. La KD media para H5L7 fue 0,2075 nM, una disminución significativa del 92 % (es decir, una disminución por 10) con $p < 0,0001$ cuando se comparó con IMP731. IMP731 exhibió una KD media de 2,76 nM. H5L7BW afucosilado exhibe una unión equivalente como H5L7 fucosilado, con una KD geométrica de 0,2179 nM, sin diferencias significativas ($p = 0,1790$).

La mejora de la afinidad observada para H5L7 en comparación con IMP731 está dirigida predominantemente por las diferencias en las tasas de disociación de los anticuerpos para LAG-3-ECD-His6, mostrado en la Tabla 5. Existe una disminución aproximada del 85% (es decir, una disminución casi de diez) en la KD para H5L7 en comparación con IMP731, que es altamente estadísticamente significativo. No existen diferencias significativas entre H5L7BW y H5L7 afucosilados ($p = 0,4408$).

Tabla 4: Evaluación estadística de la KD de variantes anti-LAG-3 fucosiladas y afucosiladas que se unen a LAG-3-His humano recombinante

Media geométrica para la KD (nM)				
Anticuerpo	Nº de lote	Media geométrica	Límite inferior del IC del 95%	Límite superior del IC del 95 %
H5L7	GRITS42382	2,08E-10	1,89E-10	2,28E-10
H5L7BW	GRITS42760	2,18E-10	1,98E-10	2,40E-10
IMP731	020909	2,76E-09	2,51E-09	3,04E-09
Comparaciones de KD				
Comparación de KD	Proporción	Límite inferior del IC del 95 %	Límite superior del IC del 95 %	Valor p
H5L7BW-H5L7	1,0502	0,97268	1,13389	0,179
H5L7-IMP731	0,07736	0,0715	0,0837	< .0001

Tabla 5: Evaluación estadística de la KD de variantes anti-LAG-3 fucosiladas y afucosiladas que se unen a LAG-3-His humano recombinante

Medias geométricas para la KD (1/s)				
Anticuerpo	Nº de lote	Media geométrica	Límite inferior del IC del 95 %	Límite superior del IC del 95 %
H5L7	GRITS42382	3,95E-03	3,16E-03	4,94E-03
H5L7BW	GRITS42760	4,41E-03	3,53E-03	5,51E-03
IMP731	020909	2,75E-02	2,20E-02	3,44E-02

(continuación)

Comparaciones de KD				
<i>Comparación de KD</i>	<i>Proporción</i>	<i>Límite inferior del IC del 95 %</i>	<i>Límite superior del IC del 95 %</i>	<i>Valor p</i>
H5L7BW-H5L7	1,11715	0,81531	1,53073	0,4408
H5L7-IMP731	0,15478	0,11157	0,21471	< .0001

Ejemplo 3: Evaluación del epítipo de unión LAG-3-His de variantes humanizadas anti-LAG-3 en comparación con anticuerpos quiméricos IMP731 usando ProteOn™

- 5 Se realizó un experimento de unión con H5L7 para evaluar si el epítipo LAG-3 dentro del cual se une IMP731 se conserva tras la humanización. Además, también se comparó el epítipo de unión de las variantes humanizadas fucosiladas y afucosiladas.

La unión del epítipo se evaluó usando la máquina biosensora ProteOn™ XPR36 (BioRad™), evaluando si los anticuerpos anti-LAG-3 podían unirse de forma simultánea a LAG-3-His en complejo con el anticuerpo capturado sobre la superficie del chip ProteOn™ IMP731 y el anticuerpo murino no competitivo 17B4 se usaron como controles en este ensayo.

Los anticuerpos a analizar se biotinilaron usando el kit de biotinilación Ez-Link-sulfo-NHS. Cada anticuerpo biotinilado se capturó en una celda de flujo separada sobre un chip de NLC neutravidina usando una inyección vertical. Después de la captura de anticuerpos, la superficie se bloqueó con biocitina a 2,5 mg/ml. Usando un servicio de coinfección inherente al software de run ProteOn, se inyectó LAG-3 ECD-His6 sobre los anticuerpos acoplados a 100 nM, seguidos de los anticuerpos no biotinilados a 100 nM con ambas inyecciones horizontales de modo que LAG-3-His y los anticuerpos cruzaran los 6 anticuerpos capturados con neutravidina. El ensayo se realizó a 25°C y en HBS-EP en el sistema de matrices de interacción proteica ProteOn XPR36.

El análisis de datos se realizó usando puntos de informes tomados después de la inyección de LAG-3-His y puntos de informes tomados después de la inyección del analito del anticuerpo no biotinilado. La respuesta global se calculó restando la respuesta observada con la unión del anticuerpo de la respuesta observada con la unión de LAG-3 ECD-His6. Un valor de unidad de resonancia (UR) positiva significó que la inyección del analito anticuerpo se había unido a LAG-3 ECD-His6 en complejo con el anticuerpo biotinilado sobre la superficie de captura con neutravidina, indicativo de la unión a epítopos no competitivos. La falta de respuesta o una respuesta negativa significó que la inyección del analito anticuerpo no se había unido a LAG-3 ECD-His6 en complejo con el anticuerpo biotinilado sobre la superficie de captura con neutravidina, indicativo de que los anticuerpos se unen a epítopos competitivos.

Variantes humanizadas anti-LAG-3 (fucosiladas y afucosiladas) no pueden unirse a LAG-3 ECD-His6 humanos en complejo con IMP731, indicativo de que el epítipo para LAG-3 ECD-His6 se comparte y, por tanto, se conserva. El anticuerpo murino 17B4 puede unirse a LAG-3 ECD-His6 humanos en complejo con IMP731, lo que indica que este anticuerpo es no competitivo para la unión de LAG-3 ECD-His6 con IMP731. Por el contrario, los anticuerpos humanizados se pueden unir a LAG-3 ECD-His6 en complejo con 17B4.

Los resultados confirman que no ha habido alteraciones en el epítipo entre el IMP731 quimérico y la variante humanizada de IMP731 analizada en este experimento. El experimento también muestra que no hay diferencias entre los anticuerpos fucosilados y afucosilados con respecto a la unión.

Ejemplo 4: Análisis de unión de anticuerpos anti-LAG-3 humanizados a LAG-3 ECD-His6 recombinante de macaco de Java y de babuino usando Biacore™T100

La reactividad cruzada de unión de los anticuerpos anti-LAG-3 humanizados para LAG-3 ECD-His6 recombinante de macaco de Java y de babuino (SEQ ID NO. 52 y 53, respectivamente) se evaluó usando Biacore™T100 (GE Healthcare™).

La proteína A se inmovilizó en un chip CM5 mediante acoplamiento de amina primaria. Después, esta superficie se usó para capturar los anticuerpos humanizados. Después, LAG-3 ECD-His6 recombinados de macaco de Java y de babuino generados internamente se pasaron por los anticuerpos capturados y la regeneración se llevó a cabo usando NaOH 50 mM. LAG-3 ECD-His6 se pasó a 16, 4, 1, 0,25 y 0,0625 nM. Las curvas de unión se comprobaron doblemente con inyección de tampón (es decir, 0 nM) y los datos se ajustaron al software de análisis T100 usando el modelo 1:1. El desarrollo se llevó a cabo 25°C usando HBS-EP como tampón de desarrollo.

H5L7, H5L7BW e IMP731 se unen con una afinidad comparable a LAG-3 ECD-His6 recombinante tanto de macaco de Java como de babuino. Los datos se generaron en experimentos separados, aunque se usó el anticuerpo quimérico

IMP731 como control entre los experimentos.

Estos datos indican que ortólogos de LAG-3 recombinantes de primate no humano se unen a los anticuerpos derivados de H5L7 con una mejora por 10 en la afinidad en comparación con LAG-3 ECD-His6 recombinante humano (SEQ ID NO. 51) (H5L7: LAG-3 humano 0,208 nM, LAG-3 de macaco de Java 0,017 nM y LAG-3 de babuino 0,022 nM; H5L7BW LAG-3 humano 0,218 nM, LAG-3 de macaco de Java 0,021 nM y LAG-3 de babuino 0,024 nM). Mientras que los ortólogos de LAG-3 recombinantes de primate no humano se unen a los anticuerpos derivados de IMP731 con una mejora de la afinidad de aproximadamente 100 veces en comparación con LAG-3 ECD-His6 recombinante humano (SEQ ID NO. 51) (IMP731: LAG-3 humano 2,76 nM, LAG-3 de macaco de Java 0,021 nM y LAG-3 de babuino 0,019 nM).

10 **Ejemplo 5: Perfiles de unión de H5L7BW, H5L7 e IMP731 a células EL4 que expresan LAG-3 humano y linfocitos T CD3+ primarios humanos activados**

Se incubaron células EL4 que expresan LAG-3 humano con anticuerpos conjugados con IMP731, H5L7 o H5L7BW Alexa647 a concentraciones variables de hasta 50 µg/ml durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavaron con tampón FACS (PBS + 0,5 % de BSA) para eliminar el anticuerpo no unido.

15 Se prepararon linfocitos T CD3⁺ a partir de PBMC mediante selección negativa usando perlas Dynal de linfocitos T sin manipular. Los linfocitos T CD3⁺ se activaron mediante incubación con anti-CD3 y anti-CD28 inmovilizados e IL-12 humana recombinante soluble durante 3 días a 37°C. Las células activadas se incubaron con anticuerpos conjugados con Alexa 647 de concentraciones variables hasta 3 µg/ml durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavaron con tampón FACS (PBS + 0,5 % de BSA).

20 Las células EL4 y los linfocitos T CD3⁺ se analizaron mediante FACS usando un citómetro de flujo Beckman Coulter FC 500. Los datos brutos del FACS se analizaron usando el software de análisis CXP (Beckman Coulter). Los datos se representaron inicialmente en un gráfico de dispersión directa frente a dispersión lateral y se acotó la población de células de interés. Esta población acotada se representó después como un histograma mostrando la intensidad de la fluorescencia y la intensidad media de la fluorescencia (IMF) calculada. Los valores de la IMD se representaron después en un software GraphPad Prism 5 para generar curvas de respuesta a la dosis.

Los perfiles de unión de H5L7BW, H5L7 e IMP731 a células EL4 que expresan LAG-3 y los linfocitos T CD3⁺ humanos primarios activados se muestran en la Fig. 1. Los tres anticuerpos exhibieron características de unión similares a las células EL4 que expresan LAG-3 humano (Fig. 1A) y a los linfocitos T CD3⁺ humanos activados (Fig. 1B).

30 **Ejemplo 6: Evaluación de la actividad de reducción de H5L7BW y H5L7 mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) en linfocitos T humanos primarios.**

Se realizó detección selectiva de los donantes usados en estos experimentos según las respuestas de memoria a los antígenos CD4 presentes en Revaxis, (difteria, tétanos y poliomielitis) y a un conjunto peptídico de CMVpp65 o a un conjunto peptídico de CD8, que contenían los epítomos peptídicos a CMV, EBV y gripe. El antígeno usado para realizar los estudios iniciales fue el conjunto peptídico CMVpp65. No obstante, debido al número limitado de donantes que demostraron una respuesta de memoria a este antígeno, Revaxis y el conjunto peptídico de CD8 fueron los antígenos usados para generar la mayor parte de los datos de potencia para los anticuerpos anti-LAG3.

35 Se recogió sangre periférica de voluntarios humanos sanos el día 0 (25 ml) y el día 5 (75 ml) del experimento y se usó para preparar células mononucleares mediante centrifugación en gradiente de densidad con ficoll. Las PBMC preparadas el día 0 se marcaron usando el kit CellTrace™ Violet Cell Proliferation de acuerdo con las instrucciones del fabricante, tras lo cual se lavaron, se sembraron en placas de cultivo tisular de fondo plano de 24 pocillos a una densidad de 2×10^6 /ml en medio y se estimularon con antígeno (Revaxis y el conjunto peptídico de CD8 se usaron a una dilución de 1:1000; el péptido CMVpp65 se usó a una dilución de 1:100). Las PBMC se incubaron durante 5 días a 37 °C en un incubador humidificado con CO₂ al 5 %.

45 Se purificaron células NK donantes autólogas de las PBMC preparadas el día 5 del experimento mediante selección negativa usando kits de Invitrogen o Miltenyi Biotec de acuerdo con las instrucciones específicas de cada fabricante. Las células NK purificadas se contaron y se diluyeron a una densidad de $1,3 \times 10^6$ /ml en medio.

Las células que se estimularon con antígeno durante 5 días se lavaron y se contaron y se diluyeron a una densidad de 2×10^6 /células viables/ml en medio.

50 Las células NK donantes autólogas (80 µl) y las células activadas con antígeno (100 µl) se introdujeron con pipetas en tubos para FACS de 5 ml de poliestireno y de fondo redondo con el anticuerpo de ensayo o con medio (20 µl). Las concentraciones finales de los anticuerpos anti-LAG-3 analizados variaron de 1.000 a 0,015 ng/ml. Las muestras se incubaron durante 18 horas a 37 °C en un incubador humidificado con CO₂ al 5 %. Tras 18 horas, en las muestras de ensayo ADCC se analizó la presencia de linfocitos T positivos para LAG-3 específicos de antígeno usando citometría de flujo. En resumen, las muestras se lavaron con tampón FACS, se bloquearon con Ig G humana (3 µg/tubo) y se incubaron con CD4, CD8, CD337, CD25 anti-humano de ratón y anticuerpos conjugados con fluorocromo anti-LAG-3 durante 30 minutos en oscuridad a temperatura ambiente. Después de una etapa adicional de lavado en PBS, las

células se incubaron en presencia de una célula muerta fijable en verde durante 30 minutos en oscuridad a temperatura ambiente. Por último, las muestras se lavaron con PBS, se fijaron y se analizaron mediante citometría de flujo usando un tiempo de adquisición de 60 segundos a un caudal de 1 µl por segundo.

Todos los datos de la muestra se adquirieron usando el citómetro de flujo BD FACSCanto II con software FACS Diva, versión 6,1.3 (BD BioSciences). La tinción verde de células muertas fijables Vivas/Muertas se usó como marcador de exclusión de células muertas y se usaron el isotipo adecuado y controles de FMO-1 para definir las poblaciones negativas. En resumen, las células muertas se omitieron del análisis usando un gráfico de dispersión directa (FSC-A) contra fluorescencia en FL1 (tinción en verde de células muertas). Después, los dobletes se excluyeron del análisis usando un gráfico de FSC-W frente a FSC-H. Posteriormente se identificaron los linfocitos únicos viables y se acotaron usando una representación de dispersión directa (FSC-A) frente a dispersión lateral (SSC-A). Los linfocitos CD4 T específicos de antígeno se identificaron en esta población acotada de células usando representaciones de fluorescencia de CD4 frente a SSC-A y fluorescencia con pigmento violeta frente a fluorescencia CD4, respectivamente. Los linfocitos T CD4 específicos de antígeno se identificaron mediante una reducción de la fluorescencia con pigmento violeta. Se efectuó otra representación de la fluorescencia de CD25 contra la fluorescencia de LAG-3 para confirmar el estado de activación de esta población de células y que expresaban LAG-3. Se realizaron representaciones similares para identificar los linfocitos T CD8 específicos de antígeno.

Se registraron los porcentajes de los linfocitos T CD4 y CD8 específicos de antígeno presentes en cada muestra (como un porcentaje de la población de linfocitos viables). Se representaron los ajustes de curvas de pendiente variable no lineal de estos datos y se generaron los valores de CE_{50} usando el software GraphPad Prism (v5,03).

Para calcular el nivel máximo de reducción observado en un ensayo a la concentración más alta del anticuerpo analizado se usó la fórmula siguiente: $(1 - (\% \text{ de linfocitos T específicos de antígeno restantes tras el tratamiento con anticuerpos}) / (\% \text{ de linfocitos T específicos de antígeno restantes en ausencia del anticuerpo})) * 100$.

Se generaron datos de potencia para la reducción de linfocitos T CD8 y CD4 específicos de antígeno positivos para LAG3 mediante H5L7BW y H5L7 usando el sistema de ensayo *in vitro* detallado anteriormente. H5L7BW indujo la reducción de linfocitos T CD8 y CD4 específicos de antígeno positivos para LAG3 mediante ADCC en seis de los siete donantes estudiados por la desaparición de los respectivos tipos celulares. La potencia de H5L7BW en los linfocitos T CD4 específicos de antígeno, cuantificado por los valores de $CD50$, varió de 14 pg/ml a 3,4 ng/ml con unos niveles máximos de reducción que varían de 44 a 78 %. La potencia de este anticuerpo en los linfocitos T CD8 específicos de antígeno positivos para LAG-3 varió de 122 pg/ml a 17,5 ng/ml con unos niveles máximos de reducción que varían de 39 a 87 %. H5L7 medió en los niveles bajos de reducción o estaba inactivo en los donantes estudiados.

Ejemplo 7: Evaluación de la actividad de reducción de H5L7BW y H5L7 en un modelo de xenoinjerto SCID de PMBC/ratón humano *in vivo*

Este ensayo describe el uso de un modelo de xenoinjerto SCID de PBMC/ratón humano para evaluar la eficacia de la reducción *in vivo* de los anticuerpos monoclonales H5L7BW de reducción de LAG-3 afucosilados, completamente humanizados, sobre los linfocitos T humanos activados. Células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de voluntarios sanos se aislaron y estimularon durante la noche (anti-CD3, IL-12) para inducir expresión de LAG-3 antes de la inyección en el peritoneo de ratones SCID inmunocomprometidos. Los anticuerpos de reducción de LAG-3 o control se coadministraron en el peritoneo o se inyectaron por vía intravenosa.

La reducción de células positivas para LAG-3 se evaluó mediante citometría de flujo en muestras de lavado peritoneal de 5 a 24 horas después de la inyección de las células.

Se se inyectaron en los ratones huPBMC activados ($4 \times 10^6 - 2 \times 10^7$ células en 0,4 ml de PBS) por vía intraperitoneal. Dependiendo de la vía de estudio concreta, los anticuerpos LAG-3 o los controles hulgG1 BioWa se coadministraron i.p. con las huPBMC o los ratones se pretrataron por vía intravenosa 18 horas antes de la inyección de huPBMC. 5 o 24 horas después de la inyección de las células se sacrificó a los ratones, se realizó un lavado peritoneal y el contenido celular del tampón de lavado se analizó mediante citometría de flujo. En resumen, el lavado peritoneal implicó 3 lavados de 5 ml de la cavidad peritoneal intacta usando PBS frío que contiene EDTA 3 mM.

Todos los datos de la muestra se adquirieron usando el citómetro de flujo BD FACSCanto II con software FACS Diva, versión 6,1.3 (BD BioSciences). Se añadieron aproximadamente 1×10^6 células (cuando fue posible) por tubo de FACS, las suspensiones celulares se centrifugaron a 1.500 rpm durante 10 minutos y el sedimento se resuspendió después en 3 ml de PBS. Después, los sobrenadantes se decantaron cuidadosamente y los sedimentos celulares se resuspendieron en 100 µl de tampón de lavado para FACS frío. Se añadieron 15 µl de reactivo de bloqueo FcR por tubo y las células se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después se añadieron 5 µl de cada anticuerpo de tinción (10 µl de anticuerpo de bloqueo/detección anti-LAG-3 prediluido a 1:100 17B4-PE) o el control del isotipo, respectivamente, y se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente protegidos de la luz. Las células se lavaron después mediante la adición de 4 ml de tampón de FACS por tubo y centrifugación a 1.500 rpm durante 5 minutos, tras lo cual se decantó cuidadosamente el sobrenadante. Esta etapa de lavado se repitió. Por último, las células se resuspendieron en 300 µl de tampón para FACS y se analizaron mediante citometría de flujo. Además de la detección de LAG-3 mediante el uso del anticuerpo de bloqueo para LAG-3 marcado con fluorescencia

17B4-PE se usaron los siguientes marcadores de activación y linfocitos T para el fenotipado de los linfocitos T: CD45, CD4, CD8 y CD25. Los porcentajes de los linfocitos T CD4 y CD8 se expresaron como el porcentaje de células positivas para CD45. Las poblaciones de linfocitos T positivas para LAG-3 se expresaron como porcentajes de sus poblaciones parentales CD4 y CD8.

Se usó la versión 6.1.3 del software FACS Diva para generar análisis de los lotes de recuentos/acontecimientos celulares individuales y los porcentajes de poblaciones celulares. Los datos se analizaron con la versión 9.2.2 del software SAS usando un modelo lineal generalizado para datos binomiales. Este análisis modela directamente el recuento celular como una proporción de la población parental. De este modo, el tamaño de la población parental se tiene en cuenta durante el análisis. Se calcularon las medias para las proporciones del tipo celular diana para cada tratamiento junto con los intervalos de confianza del 95%. Estos se expresaron como porcentajes.

Las comparaciones planeadas de los tratamientos frente al control se realizaron usando cocientes de posibilidades. Esto expresa las posibilidades de tener un tipo de célula diana en un tratamiento como una proporción con la posibilidad de tener un tipo de célula diana en el tratamiento control. Un cociente de posibilidades < 1 indicaría unas posibilidades reducidas de tener el tipo celular en el tratamiento de interés en comparación con el control. Un cociente de posibilidades < 1 indicaría unas posibilidades reducidas de tener el tipo celular en el tratamiento de interés en comparación con el control.

Todos los experimentos se realizaron usando PBMC de donantes de sangre de individuos sanos y, debido a los grandes volúmenes de sangre requeridos por experimento, no se usó un donante más de una vez. Los niveles de expresión de LAG-3 tras la estimulación durante una noche variaron considerablemente entre donantes (variando de 2-73% de la expresión en la superficie celular), pero estas diferencias en los niveles de expresión no tuvieron ningún efecto sobre la eficacia de reducción altamente significativa de los anticuerpos analizados.

El modelo *in vivo* de PMMC humanas/SCID de ratón se usó con éxito para mostrar la reducción de linfocitos T que expresan LAG-3 humanos activados en el peritoneo de ratones SCID inmunocomprometidos. Dependiendo del donante, la vía de administración y el punto de tiempo del análisis, se deplecionaron entre 84,22 - 99,71 % de linfocitos T CD4 humanos positivos para LAG-3 y entre 84,64 - 99,62 % de linfocitos T CD8 humanos positivos para LAG-3. Como se muestra en la Figura 2, la coadministración de 5 mg/kg de H5L7BW a PBMC humanos activados en el peritoneo de ratones SCID condujo a una reducción altamente significativa de linfocitos T positivos para CD4 y CD8 positivos para LAG-3 24 horas después de la inyección en comparación con animales a los que se ha inyectado IgG control.

La Figura 3 destaca la comparación entre 5 mg/kg de H5L7BW y H5L7 5 horas después de la coadministración i.p. a PBMC humanos activados, como se ha descrito anteriormente. Ambos anticuerpos indujeron una reducción altamente significativa de linfocitos T CD4 y CD8 positivos para LAG-3 (Figura 3A).

Como se muestra en la Figura 4, la administración de 5 mg/kg de H5L7BW por vía intravenosa tuvo como resultado una reducción altamente estadísticamente significativa de linfocitos T positivos para LAG-3 tras 5 horas (Figura 4A), similar a lo observado en los experimentos con anticuerpos de reducción de LAG-3 coadministrados por vía i.p. La comparación entre H5L7BW, H5L7 e IMP731 administrados por vía i.v. (todos a 5 mg/kg) 5 horas después de la administración i.p. de PBMC humanas activadas reveló eficacias de reducción muy similares entre las 3 moléculas en comparación con los animales tratados con control (Figura 5). Cada uno de los 3 anticuerpos de reducción de LAG-3 analizados produjo una reducción muy significativa del número de linfocitos T CD4 y CD8 positivos para LAG-3 (Figura 5A) con H5L7BW, lo que demuestra una mayor capacidad de reducción en comparación con H5L7 o IMP731.

Ejemplo 8: Análisis de la unión de anticuerpos humanizados anti-LAG-3 a receptores gamma Fc humanos solubles recombinantes usando ProteOn™

La unión a FcγRIIIa humano se investigó con el fin de evaluar la capacidad de H5L7 y H5L7BW para inducir citotoxicidad mejorada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). Se evaluó la unión de los anticuerpos anti-LAG-3 H5L7 y H5L7BW se evaluaron a FcγRIIIa humano soluble recombinante, además de a los receptores FcγRI y FcγRII usando la máquina biosensora ProteOn™ XPR36 (BioRad™) y se compararon frente al anticuerpo quimérico IMP731.

Una IgG anti-poli-histidina de cabra se inmovilizó en un chip biosensor GLM mediante acoplamiento de amina primaria. Esta superficie se usó como superficie de captura para los receptores Fc gamma humanos marcados con polihistidina. Los anticuerpos que se iban a analizar se usaron como analito y se pasaron sobre 2048 nM, 512 nM, 128 nM, 32 nM y 8 nM con una inyección de 0 nM (es decir, tampón solo) usada para comprobar doblemente las curvas de unión. La superficie de IgG anti-poli-histidina de cabra se regeneró con ácido fosfórico 100 mM entre interacciones. El desarrollo se llevó a cabo en el sistema ProteOn XPR36 Protein Array Interaction a 25°C y usando HBS-EP como tampón de desarrollo. Los datos se analizaron para cada receptor por separado, estableciendo una R-max global y usando el modelo de equilibrio inherente al software de análisis ProteOn. Las moléculas control se pasaron al principio y al final del conjunto de muestras a analizar para garantizar la comparabilidad de los resultados. Se compararon datos de dos experimentos y anticuerpos control híbridos se usaron como controles entre experimentos.

Los resultados muestran que H5L7BW se unió a ambos polimorfismos de FcγRIIIa (valina V158 y fenilalanina F158)

con una afinidad mejorada de aproximadamente 10 veces en comparación con H5L7 (véase la Tabla 6). El anticuerpo fucosilado H5L7 se unió a FcγRIIIa con una afinidad similar a la del anticuerpo quimérico IMP731.

No se observaron cambios significativos entre la unión de los anticuerpos anti-LAG3 humanizados fucosilados y afucosilados a los receptores FcγRI o FcγRIIIa.

5

Tabla 6: Unión de H5L7 y H5L7BW a los receptores Fc gamma humanos

Anticuerpo	FcγRI (nM)	FcγRIIIa R131 (nM)	FcγRIIIa H131 (nM)	FcγRIIIa V158 (nM)	FcγRIIIa F158 (nM)
IMP731	39,0	2620,0	1280,0	406,0	1750,0
H5L7	26,3	792,0	638,0	236,0	752,0
H5L7BW	26,4	1490,0	1430,0	21,8	81,1

Secuencias

Tabla 7: Resumen de las secuencias

Secuencia	Identificador de secuencia (SEQ ID NO.)	
	Secuencia de aminoácidos	Secuencia de polinucleótidos
H5L7, CDRL1 (Definida por Kabat)	<u>1</u>	<u>57</u>
H5L7, CDRL2 (Definida por Kabat)	<u>2</u>	<u>58</u>
H5L7, CDRL3 (Definida por Kabat)	<u>3</u>	<u>59</u>
H5L7, VL	<u>4</u>	<u>60</u>
H5L7, construcción de cadena ligera humanizada	<u>5</u>	<u>61</u>
H5L7, CDRH1 (Definida por Kabat)	<u>6</u>	<u>62</u>
H5L7, CDRH2 (Definida por Kabat)	<u>7</u>	<u>63</u>
H5L7, CDRH3 (Definida por Kabat)	<u>8</u>	<u>64</u>
H5L7, VH	<u>9</u>	<u>65</u>
H5L7, construcción de cadena pesada humanizada	<u>10</u>	<u>66</u>
H1L7, construcción de cadena ligera humanizada	<u>11</u>	<u>67</u>
H1L7, construcción de cadena pesada humanizada	<u>12</u>	<u>68</u>
J7L7, construcción de cadena ligera humanizada	<u>13</u>	<u>69</u>
J7L7, construcción de cadena pesada humanizada	<u>14</u>	<u>70</u>
H4L7, , construcción de cadena ligera humanizada	<u>15</u>	<u>71</u>
H4L7, construcción de cadena pesada humanizada	<u>16</u>	<u>72</u>
J11L7, construcción de cadena ligera humanizada	<u>17</u>	<u>73</u>
J11L7, construcción de cadena pesada humanizada	<u>18</u>	<u>74</u>
H2L7, construcción de cadena ligera humanizada	<u>19</u>	<u>75</u>
H2L7, construcción de cadena pesada humanizada	<u>20</u>	<u>76</u>
J13L7, construcción de cadena ligera humanizada	<u>21</u>	<u>77</u>
J13L7, construcción de cadena pesada humanizada	<u>22</u>	<u>78</u>
H7L7, construcción de cadena ligera humanizada	<u>23</u>	<u>79</u>
H7L7, construcción de cadena pesada humanizada	<u>24</u>	<u>80</u>
J0L7, construcción de cadena ligera humanizada	<u>25</u>	<u>81</u>
J0L7, construcción de cadena pesada humanizada	<u>26</u>	<u>82</u>
H0L7, construcción de cadena ligera humanizada	<u>27</u>	<u>83</u>
H0L7, construcción de cadena pesada humanizada	<u>28</u>	<u>84</u>
H1L1, construcción de cadena ligera humanizada	<u>29</u>	<u>85</u>
H1L1, construcción de cadena pesada humanizada	<u>30</u>	<u>86</u>
H5L1, construcción de cadena ligera humanizada	<u>31</u>	<u>87</u>

(continuación)

Secuencia	Identificador de secuencia (SEQ ID NO.)	
	Secuencia de aminoácidos	Secuencia de polinucleótidos
<u>H5L1, construcción de cadena pesada humanizada</u>	<u>32</u>	<u>88</u>
<u>J7L1, construcción de cadena ligera humanizada</u>	<u>33</u>	<u>89</u>
<u>J7L1, construcción de cadena pesada humanizada</u>	<u>34</u>	<u>90</u>
<u>J11L1, construcción de cadena ligera humanizada</u>	<u>35</u>	<u>91</u>
<u>J11L1, construcción de cadena pesada humanizada</u>	<u>36</u>	<u>92</u>
<u>J13L1, construcción de cadena ligera humanizada</u>	<u>37</u>	<u>93</u>
<u>J13L1, construcción de cadena pesada humanizada</u>	<u>38</u>	<u>94</u>
<u>H7L1, construcción de cadena ligera humanizada</u>	<u>39</u>	<u>95</u>
<u>H7L1, construcción de cadena pesada humanizada</u>	<u>40</u>	<u>96</u>
<u>J0L1, construcción de cadena ligera humanizada</u>	<u>41</u>	<u>97</u>
<u>J0L1, construcción de cadena pesada humanizada</u>	<u>42</u>	<u>98</u>
<u>H0L1, construcción de cadena ligera humanizada</u>	<u>43</u>	<u>99</u>
<u>H0L1, construcción de cadena pesada humanizada</u>	<u>44</u>	<u>100</u>
<u>Región constante de la cadena kappa humana</u>	<u>45</u>	<u>101</u>
<u>Región constante de la IgG1 humana:</u>	<u>46</u>	<u>102</u>
<u>IMP731, VH</u>	<u>47</u>	<u>103</u>
<u>IMP731, VL</u>	<u>48</u>	<u>104</u>
<u>IMP731, secuencia de la cadena pesada</u>	<u>49</u>	<u>105</u>
<u>IMP731, secuencia de la cadena ligera</u>	<u>50</u>	<u>106</u>
<u>LAG-3-ECD-His6 humano recombinante</u>	<u>51</u>	<u>107</u>
<u>LAG-3-ECD-His6 recombinante de macaco de Java</u>	<u>52</u>	<u>108</u>
<u>LAG-3-ECD-His6 recombinante de babuino</u>	<u>53</u>	<u>109</u>
<u>Secuencia líder usada para las construcciones de cadena pesada y ligera variantes humanizadas</u>	<u>54</u>	<u>110</u>
<u>Secuencia líder de IMP731</u>	<u>55</u>	<u>111</u>
<u>Secuencia líder usada para construcciones LAG-3 solubles</u>	<u>56</u>	<u>112</u>

SEQ ID NO. 1

KSSQSLLNPSNQKNYLA

5

SEQ ID NO.2

FASTRDS

SEQ ID NO.3

LQHFGTPPT

10 SEQ ID NO.4

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
 LTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGKTLEIKR

SEQ ID NO.5

15 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
 LTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGKTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO. 6

AYGVN

SEQ ID NO. 7

MIWDDGSTDYDSALKS

SEQ ID NO. 8
EGDVAFDY

SEQ ID NO. 9

5 QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKLEWIGMIWDDGSTDYDSALKSRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO. 10

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKLEWIGMIWDDGSTDYDSALKSRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
10 VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO. 11

15 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO. 12

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKLEWIGMIWDDGSTDYNSALKSRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
20 VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

25 SEQ ID NO. 13

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASWCLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO. 14

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGFSLTAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMWDDGSTDYNSALKSRVTITADKST
STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVL
HQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
35 PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO. 15

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

40 SEQ ID NO. 16

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKLEWLGMWDDGSTDYNSALKSRITISKDNS
KNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
45 STYRWSVLTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO. 17

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKV
50 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.18

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGFSLTAYGVNWWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTDYDSALKSRVTITADKST
STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
5 VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLT
HQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.19

10 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.20

15 QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIWQPPGKLEWIGMIWDDGSTDYNSALKSRVTISKDNSKNQ
VSLKLSSTAAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLT
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.21

20 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.22

25 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSAYGVNWWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTDYDSALKSRVTITADKS
TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRWSVLTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30 SEQ ID NO.23

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.24

35 QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISAYGVNWIWQPPGKLEWIGMIWDDGSTDYDSALKSRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSTAAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLT
40 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.25

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

45 SEQ ID NO.26

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSAYGVNWWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTDYNSALKSRVTITADKST
STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLT
50 HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.27

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

5 SEQ ID NO.28

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISAYGVNWIRQPPGKLEWIGMIWDDGSTDYNSALKSRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVLH
10 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.29

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
15 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.30

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKLEWIGMIWDDGSTDYNSALKSRVTISVDT
KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
20 HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRWSVLTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.31

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
25 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.32

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKLEWIGMIWDDGSTDYNSALKSRVTISVDT
KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
30 FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRWSVLTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.33

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
35 EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.34

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFSLTAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMWDDGSTDYNSALKSRVTITADKS
TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
40 FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRWSVLTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

45 SEQ ID NO.35

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.36

50 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFSLTAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMWDDGSTDYNSALKSRVTITADKS

TSTAYMELSSLRSED TAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
5 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.37

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSNQNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
10 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.38

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSAYGVNWRQAPGQGLEWMGMWDDGSTDYDSALKSRVTITADKST
STAYMELSSLRSED TAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
15 APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.39

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSNQNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
20 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.40

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISAYGVNWRQPPGKLEWIGMIWDDGSTDYDSALKSRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
25 ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.41

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSNQNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
30 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.42

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSAYGVNWRQAPGQGLEWMGMWDDGSTDYNSALKSRVTITADKST
STAYMELSSLRSED TAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
35 VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.43

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSNQNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFASTRDSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
40 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.44

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISAYGVNWRQPPGKLEWIGMIWDDGSTDYNSALKSRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
45 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.45

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
45 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADY

EKKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.46

5 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSWTPVSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.47

10 QVQLKESGPGVLVAPSQSL SITCTVSGFSLTAYGVNWVRQPPGKLEWLGMWDDGSTDYN SALKSRLSISKDNSKS
QVFLKMNSLQTDDTARYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO.48

DIVMTQSPSSLAIVSFGQKVTMSCKSSQSLNLSNQNQLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRDSGVPDRFIGSGSGTD
FTLTISVVQAEDLADYFCLQHFGTPPTFGGGTKLEIKR

SEQ ID NO.49 (Obsérvese secuencia líder diferente usada para anticuerpos quiméricos)

15 QVQLKESGPGVLVAPSQSL SITCTVSGFSLTAYGVNWVRQPPGKLEWLGMWDDGSTDYN SALKSRLSISKDNSKS
QVFLKMNSLQTDDTARYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVL
20 HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.50

DIVMTQSPSSLAIVSFGQKVTMSCKSSQSLNLSNQNQLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRDSGVPDRFIGSGSGTD
FTLTISVVQAEDLADYFCLQHFGTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

25 SEQ ID NO.51

LQPGAIEVPWWAQEGAPALPCSTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRR
YTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRGQASMTA
SPPGSLRASDWILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPIHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGF
NVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTSTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSQA
30 QAGTYTCHIRLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRS
FSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPHHHHHH

SEQ ID NO.52

35 PQPGAIEISWWAQEGAPALPCSTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAPAGHPAPGHRPAAPYSWGPRPRR
YTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRATVHLRDRALSCRLRLRVGQASMTA
SPPGSLRTSDWILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVQGSPIHHHLAESFLFLPHVGPMDSGLWGCILTYRDGF
NVSIMYNLTVLGLEPATPLTVYAGAGSRVELPCRLPPAVGTQSFLTAKWAPPGGGPDLLVAGDNGDFTLRLEDVSQA
QAGTYICHIRLQGGQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPASGQEHFVWSPLNTPSQRSFSGPWLEAQEAQ
LLSQPWQCQLHQGERLLGAAVYFTELSSPHHHHHH

SEQ ID NO.53

40 PQPGAIEISWWAQEGAPALPCSTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAPAGHPAPGHRPAAPYSWGPRP
RRTYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRATVHLRDRALSCRLRLRVGQAS
MTASPPGSLRTSDWILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVQESPIHHHLAESFLFLPHVGPMDSGLWGCILT
YRDGFNVSIMYNLTVLGLEPTPLTVYAGAGSRVELPCRLPPAVGTQSFLTAKWAPPGGGPDLLWGDNGNFTL
45 RLEDVSQAQAGTYICHIRLQGGQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPASGQERFVWSPLNTPSQRS
FSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLHQGERLLGAAVYFTELSSPHHHHHH

SEQ ID NO.54

MGWSCILFLVATATGVHS

SEQ ID NO.55

MESQTQVLMFLLLWVSGACA

50 SEQ ID NO.56

MPLLLLLLPLL WAGALA

SEQ ID NO. 57

AAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCC

SEQ ID NO. 58

5 TTCGCCTCTACCAGGGATTCC

SEQ ID NO. 59

CTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACT

SEQ ID NO. 60

10 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
GCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGC
CCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTT
CGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGT

SEQ ID NO. 61

15 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
GCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGC
CCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTT
20 CGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTT
ATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGTTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACC
CCCGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCG
AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGA
GTGC

SEQ ID NO. 62

25 GCCTACGGCGTCAAC

SEQ ID NO. 63

ATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGCCCTGAAGAGC

SEQ ID NO. 64

30 GAGGGCGACGTGGCCTTCGATTAC

SEQ ID NO. 65

35 CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTG
AGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTG
GGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACA
CCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGAAGTCCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID NO. 66

40 CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTG
AGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTG
GGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACA
CCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGAAGTCCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
45 CCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT
GAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGA
GCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTCTGTT
CCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGC
50 CACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCA
GGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGATTGGCTGAACG
GCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
GGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG

GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 67

5 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
GCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGC
CCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTT
CGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTT
10 ATCTTCCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACC
CCCCGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGCGTGACCG
AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGA
GTGC

SEQ ID NO. 68

15 CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTG
AGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTG
GGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACA
CCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGG
20 CCCCAGCGTGTTCCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGCGGCCACAGCCGCTGGGCTGCCTGGT
GAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCCTGCACACCTTC
CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGTAACTGAACCAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGA
GCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTCTGT
25 CCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGC
CACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCA
GGGAGGACAGTACAACAGCACCTACCGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGTCACCGATTGGCTGAACG
GCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
GGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
30 CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 69

35 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
GCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGC
CCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTT
CGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTT
40 ATCTTCCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACC
CCCGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCG
AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGA
GTGC

45 SEQ ID NO. 70

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCC
AGCGGCTTCTCTCTCACTGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATG
GGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATACCGCCGAC
AAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCA
50 GGGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
GCCCCAGCGTGTTCCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCCTGCACACCTT
CCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGG
CACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAG
65 AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGT
TCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG
CCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGATTGGCTGAACG
GCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA

GGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
5 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 71

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
GCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGC
CCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACAGCGGCAGCGGCAGC
10 GGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTT
CGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTT
ATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACC
CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCG
AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
15 CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGA
GTGC

SEQ ID NO. 72

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTG
AGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGCTG
20 GGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCAAGGAC
AACAGCAAGAACCAGGTGAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGAAGTGCAGCGGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCA
GGGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
GCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT
25 CCCCCCGCTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGG
CACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAG
AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTCTGT
TCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG
CCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
30 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGATTGGCTGAACG
GCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
GGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
35 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 73

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
GCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGC
40 CCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTT
CGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTT
ATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACC
CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCG
45 AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGA
GTGC

SEQ ID NO. 74

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCC
AGCGGCTTCTCTCTCACTGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATG
50 GGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGAC
AAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCA
GGGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
GCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGGCACAGCCCGCTGGGCTGCCTGG
55 TGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT
CCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGG
CACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAG
AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGT
TCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG

CCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACG
GCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
GGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGCCAGCCCGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 75

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
GCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGC
CCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCAGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTT
CGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTT
ATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCCGACGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACC
CCCCGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGCACAATGCCCTGCAGAGCGGCACAGCCAGGAGAGCGTGACCG
AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
CAAGGTGTACGCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGA
GTGC

SEQ ID NO. 76

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTG
AGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTG
GGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCAAGGACAA
CAGCAAGAACCAGGTGAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAGG
GAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC
CCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTG
AAGGACTACTTCCCCGAGACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCC
CCGCGCTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCACGAGCAGACGCTGGCA
CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGGA
CTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTCTGTT
CCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCC
ACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAG
GGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGG
CAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAG
GGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCC
TGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGA
ACAACCTACAAGACACCCCCCTGTCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGAC
AAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAGCTGTTGACGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC
AGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 77

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
GCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGC
CCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTT
CGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTT
ATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACC
CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCG
AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGA
GTGC

SEQ ID NO. 78

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCC
AGCGGCGGCACCTTCAGCGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATG
GGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGAC
AAGAGCACCAAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCA
GGGAGGGCGCAGCTGGCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
GCCCGAGCGTGTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCGTGACCAAGCGCGCTGCACACCTT
CCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGG

CACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAG
 AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTCTGT
 TCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG
 CCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 5 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACG
 GCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
 GGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
 CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 GAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 10 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
 CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 79

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
 GCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGC
 15 CCCCAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACGCGGCAGCGGCAGC
 GGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCTGCAGCACTT
 CGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTT
 ATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGTTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACC
 CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCG
 20 AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
 CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGA
 GTGC

SEQ ID NO. 80

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTG
 25 AGCGGCGGCTCCATCAGCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATT
 GGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGAC
 ACCAGCAAGAACCAGTTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCCGCCGTCTATTACTGCGCCA
 GGGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCAGCGCCAGCACCAAGG
 GCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
 30 TGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT
 CCCCCCGCTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGTTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGG
 CACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAG
 AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTCTGT
 TCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG
 35 CCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACG
 GCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
 GGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
 CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 40 GAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
 CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 81

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
 45 GCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGC
 CCCCAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACGCGGCAGCGGCAGC
 GGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCTGCAGCACTT
 CGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTT
 ATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGTTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACC
 50 CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCG
 AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
 CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGA
 GTGC

SEQ ID NO. 82

CAGGTGCAGCTCGTGACAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCC
 AGCGGCGGCACCTTCAGCGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATG
 GGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGAC
 AAGAGCACCAAGCAGCCTACATGGAAGTGAAGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCA
 GGGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCAGCGCCAGCACCAAGG

GCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT
CCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGG
CAGCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAG
5 AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTCTGT
TCCCCCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG
CCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACG
GCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
10 GGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 83

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
GCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGC
CCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCACTT
20 CGGCACCCCTCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTT
ATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAATCTTACC
CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCG
AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGA
25 GTGC

SEQ ID NO. 84

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTG
AGCGGCGGCTCCATCAGCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAGGCCTGGAGTGGATT
GGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGAC
30 ACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGAAGTCCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCA
GGGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCAGCGCCAGCACCAAGG
GCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT
CCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGG
35 CACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCAAGGCCAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAG
AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTCTGT
TCCCCCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG
CCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACG
40 GCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
GGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
CCTGACCTGCCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
45 CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 85

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
GCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGG
CCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACGCGGCAGCGGCAG
50 CGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCAC
TTCGGCACCCCTCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTG
TCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGCTGGTGTGTCTGTAACAATCTTA
CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGAC
CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG
55 CACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGC
GAGTGC

SEQ ID NO. 86

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTG
AGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAGGCCTGGAGTGGATTG

GGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACA
 CCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
 GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACAAGTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGG
 CCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT
 5 GAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
 CCGGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC
 ACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCAACAAGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGA
 GCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTT
 CCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGC
 10 CACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCA
 GGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACG
 GCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
 GGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
 CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGA
 15 GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
 CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 87

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
 20 GCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAAGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGG
 CCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACGCGGCAGCGGCAG
 CGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCAC
 TTCGGCACCCCCTCCACTTTTGGCCAGGGCACCAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGT
 TCATCTTCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCAGCGTGGTGTGTCTGTGAACAACTCTA
 25 CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGAC
 CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG
 CACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGC
 GAGTGC

SEQ ID NO. 88

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTG
 30 AGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAGGCCTGGAGTGGATTG
 GGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACA
 CCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
 GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACAAGTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGG
 35 CCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCAGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT
 GAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
 CCGGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC
 ACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGA
 GCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTT
 40 CCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGC
 CACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGATCGTGACGCGGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCA
 GGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCTGACCGATTGGCTGAACG
 GCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
 GGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
 45 CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
 CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 89

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
 50 GCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAAGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGG
 CCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACGCGGCAGCGGCAG
 CGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCAC
 TTCGGCACCCCCTCCACTTTTGGCCAGGGCACCAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGT
 55 TCATCTTCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTA
 CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGAC
 CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG
 CACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGC
 GAGTGC

SEQ ID NO. 90

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCC
 AGCGGCTTCTCTCTCACTGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATG
 GGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCAGCTACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGAC
 AAGAGCACCAGCACCAGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCA
 5 GGGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
 GCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGACCAAGCGGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
 TGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT
 CCCCCCGCTGTCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGG
 CACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGGCCAAG
 10 AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGT
 TCCCCCAGAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG
 CCACGAGGACCCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACG
 GCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
 15 GGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
 CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 GAACAACCTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
 CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 91

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
 GCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGG
 CCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACAGCGGCAGCGGCAG
 CGGCACCGACTTACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTGCTGCTTGCAGCAG
 25 TTCGGCACCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGT
 TCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTA
 CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGAC
 CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG
 CACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGC
 30 GAGTGC

SEQ ID NO. 92

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCC
 AGCGGCTTCTCTCTCACTGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATG
 GGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCAGCTACGACAGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGAC
 35 AAGAGCACCAGCACCAGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCA
 GGGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
 GCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
 TGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT
 CCCCCCGCTGTCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGG
 CACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGGCCAAG
 40 AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGT
 TCCCCCAGACCTAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGCAAGCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG
 CCACGAGGACCCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACG
 45 GCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
 GGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
 CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 GAACAACCTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
 50 CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 93

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
 GCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGG
 CCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACAGCGGCAGCGGCAG
 55 CGGCACCGACTTCACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCTGCAGCAC
 TTCGGCACCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGT
 TCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTA
 CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGAC
 CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG
 60 CACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGC
 GAGTGC

SEQ ID NO. 94

CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCC
 AGCGGCGGCACCTTCAGCGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATG
 5 GGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCAGCTACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGAC
 AAGAGCACCAAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCA
 GGGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
 GCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
 TGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT
 10 CCCCCCGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGG
 CACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAG
 AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGT
 TCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGAACCCCCAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG
 CCACGAGGACCCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGATTGGCTGAACG
 15 GCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
 GGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
 CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 GAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
 20 CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 95

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
 GCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGG
 25 CCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACGCGGCAGCGGCAG
 CGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCAC
 TTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGT
 TCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTCTA
 CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGAC
 CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG
 30 CACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGC
 GAGTGC

SEQ ID NO. 96

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTG
 AGCGGCGGCTCCATCAGCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAGGCCTGGAGTGGATT
 35 GGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCAGCTACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGAC
 ACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGAAGTCCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCA
 GGGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
 GCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
 TGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT
 40 CCCCCCGCTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCGCTGGG
 CACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAG
 AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGT
 TCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG
 CCACGAGGACCCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 45 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGATTGGCTGAACG
 GCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
 GGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
 CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 GAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 50 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
 CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 97

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
 GCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGG
 55 CCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACGCGGCAGCGGCAG
 CGGCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCAC
 TTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGT
 TCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTCTA
 CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGAC
 60 CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG

CACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGC
GAGTGC

SEQ ID NO. 98

5 CAGGTGCAGCTCGTGAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCC
AGCGGCGGCACCTTCAGCGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATG
GGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCAGCTACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGAC
AAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCA
GGGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
10 GCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT
CCCCGCCGTGTGTCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGG
CACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGGCCAAG
AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGT
15 TCCCCCACAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG
CCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACG
GCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
GGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
20 CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 99

25 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAAGA
GCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGG
CCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCTACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTACGCGGCAGCGGCAG
CGCCACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCAG
TTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGT
30 TCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTCTA
CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGAC
CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG
CACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGC
GAGTGC

SEQ ID NO. 100

35 CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTG
AGCGGCGGCTCCATCAGCGCCTACGGCGTGAAGTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAGGCCCTGGAGTGGATT
GGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCAGCTACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGAC
ACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCA
40 GGGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
GCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG
TGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT
CCCCGCCGTGTGTCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGG
CACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGGCCAAG
AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGT
45 TCCCCCACAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGCAAGCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG
CCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACG
GCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
GGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
50 CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 101

55 ACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG
GTGTGTCTGCTGAACAATTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCG
GCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCC
TGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGT
GACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 102

GCCAGCACC AAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCC
 CTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGC
 GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
 5 AGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA
 AGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCC
 CCAGCGTGTTCTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGT
 GGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAT
 10 GCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGTCAC
 CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAA
 CCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGA
 CCAAGAACCAGGTGTCCTGACCTGGTGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG
 CAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTAC
 15 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC
 CTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO. 103

CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGTCCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACATGCACCGTCT
 CAGGGTTCTCATTAACCGCCTATGGTGTAACTGGGTTGCCAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGG
 AATGATATGGGATGATGGAAGCACAGACTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGAGCATCAGTAAGGACAACCTC
 20 CAAGAGCCAAAGTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACCTGATGACACAGCCAGGTACTACTGTGCCAGAGAAGG
 GGACGTAGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

SEQ ID NO. 104

GACATTGTGATGACACAGTCTCCCTCCTCCCTGGCTGTGTGTCAGTAGGACAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTC
 CAGTCAGAGCCTTTTAAATGGTAGCAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGTCTC
 25 CTAAACTTCTGGTATACTTTGCATCCACTAGGGATTCTGGGGTCCCTGATCGCTTCATAGGCAGTGGATCTGGGA
 CAGATTTCACTCTTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGATTACTTCTGTCTGCAACATTTTGGCA
 CTCCTCCGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAACCTGGAAATCAAACGG

SEQ ID NO. 105

CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGTCCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACATGCACCGTCT
 CAGGGTTCTCATTAACCGCCTATGGTGTAACTGGGTTGCCAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGG
 AATGATATGGGATGATGGAAGCACAGACTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGAGCATCAGTAAGGACAACCTC
 CAAGAGCCAAAGTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACCTGATGACACAGCCAGGTACTACTGTGCCAGAGAAGG
 GGACGTAGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG
 30 GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
 ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGT
 CCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
 TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAA
 AACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAC
 CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC
 40 TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
 TACAACAGCAGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
 AGTGCAAGCTTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
 AGAACCAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGGTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCCTG
 45 GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGA
 CCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTG
 GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
 CCCTGTCTCCGGGTAA

SEQ ID NO. 106

GACATTGTGATGACACAGTCTCCCTCCTCCCTGGCTGTGTGTCAGTAGGACAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTC
 CAGTCAGAGCCTTTTAAATGGTAGCAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGTCTC
 50 CTAAACTTCTGGTATACTTTGCATCCACTAGGGATTCTGGGGTCCCTGATCGCTTCATAGGCAGTGGATCTGGGA
 CAGATTTCACTCTTACCATCAGCAGTGTGAGGCTGAAGACCTGGCAGATTACTTCTGTCTGCAACATTTTGGCA
 CTCCTCCGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAACCTGGAATCAAACGAGCCGTGGCTGCACCATCTGTCTTCTATCTTC
 CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAG
 55 GCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACA
 GCAAGGACAGCACCTACAGCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA
 CGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SEQ ID NO. 107

CTCCAGCCAGGGGCTGAGGTCCCGGTGGTGTGGGCCAGGAGGGGGCTCCTGCCAGCTCCCCTGCAGCCC
 CACAATCCCCCTCCAGGATCTCAGCCTTCTGCGAAGAGCAGGGGTCACTTGGCAGCATCAGCCAGACAGTGGC
 CCGCCCGCTGCCGCCCCCGGCCATCCCCTGGCCCCCGGCCCTCACCCGGCGGCGCCCTCCTCCTGGGGGCC
 CAGGCCCCCGCGCTACACGGTGCTGAGCGTGGGTCCCGGAGGCCTGCGCAGCGGGAGGCTGCCCTGCAGC
 5 CCGCGTCCAGCTGGATGAGCGCGGCCGGCAGCGCGGGGACTTCTCGCTATGGCTGCGCCCAGCCCCGGCGC
 GCGGACGCGGCGAGTACCGCGCCGCGGTGCACCTCAGGACCGCGCCCTCTCCTGCCGCCTCCGTCTGCG
 CCTGGGCCAGGCCTCGATGACTGCCAGCCCCCAGGATCTCTCAGAGCCTCCGACTGGGTCATTTTGAACTGC
 TCCTTCAGCCGCCCTGACCGCCCAGCCTCTGTGCATTGGTTCCGGAACCGGGGCCAGGGCCGAGTCCCTGTCC
 GGGAGTCCCCCATCACCCTTAGCGGAAAGCTTCTCTTCTGCCCAAGTCAGCCCCATGGACTCTGGGCC
 10 CTGGGGCTGCATCCTCACCTACAGAGATGGCTTCAACGTCTCCATCATGTATAACCTCACTGTTCTGGGTCTGGA
 GCCCCAACTCCCTTGACAGTGTACGCTGGAGCAGGTTCCAGGGTGGGGCTGCCCTGCCGCCTGCCTGCTGGT
 GTGGGGACCCGGTCTTCTCACTGCCAAGTGGACTCCTCCTGGGGGAGGCCCTGACCTCCTGGTGACTGGAG
 ACAATGGCGACTTTACCTTCGACTAGAGGATGTGAGCCAGGCCAGGCTGGGACCTACACCTGCCATATCCAT
 CTGCAAGAACAGAGCTCAATGCCACTGTACATTGGCAATCATCACAGTGACTCCCAAATCTTTGGGTCACT
 15 GGATCCCTGGGGAAAGCTGCTTTGTGAGGTGACTCCAGTATCTGGACAAGAACGCTTTGTGTGGAGCTCTCTGGA
 CACCCCATCCAGAGGAGTTTCTCAGGACCTTGGCTGGAGGCACAGGAGGCCAGCTCCTTTCCAGCCTTGG
 CAATGCCAGCTGTACCAGGGGGAGAGGCTTCTTGGAGCAGCAGTGTACTTCACAGAGCTGTCTAGCCCACACC
 ACCATCATCACCAT

SEQ ID NO. 108

CCCCAGCCAGGGGCTGAGATCTCGGTGGTGTGGGCCAGGAGGGGGCTCCTGCCAGCTCCCCTGCAGCCCC
 ACAATCCCCCTCCAGGATCTCAGCCTTCTGCGAAGAGCAGGGGTCACTTGGCAGCATCAACCAGACAGTGGCC
 CGCCCGCTCCCGCCCCCGGCCACCCCCCGGCCCGGCCATCGCCCGGCGGCGCCCTACTCTTGGGGGCC
 AGGCCCCGCGCTACACAGTGCTGAGCGTGGTCTTGGAGGCTGCGCAGCGGGAGGCTGCCCTGCAGCC
 CCGCGTCCAGCTGGATGAGCGCGGCCGCGGAGGACTTCTCGCTGTGGCTGCGCCAGCCCCGGCGCG
 25 CGGACCGCGGCGAGTACCGCGCCACGGTGCACCTCAGGGACCGCGCCCTCTCCTGCCGCCTTCGTCTGCGCG
 TGGGCCAGGCCTCGATGACTGCCAGCCCCCAGGGTCTCTCAGGACCTCTGACTGGGTCATTTTGAACTGCTC
 CTTACAGCCGCCCTGACCGCCCAGCCTCTGTGCATTGGTTCCGGAGCCGTGGCCAGGGCCGAGTCCCTGTCCAG
 GGGTCCCCCATCACCCTTAGCGGAAAGCTTCTCTTCTGCCCATGTGCGGCCCATGGACTCTGGGCTCTG
 GGGCTGCATCCTCACCTACAGAGATGGCTTCAATGTCTCCATCATGTATAACCTCACTGTTCTGGGTCTGGAGCC
 30 CGCAACTCCCTTGACAGTGTACGCTGGAGCAGGTTCCAGGGTGGAGCTGCCCTGCCGCCTGCCTCCTGTGTG
 GGGACCCAGTCTTTCTTACTGCCAAGTGGGTCTCCTGGGGGAGGCCCTGACCTCCTGGTGGTGAGACA
 ATGGCGACTTTACCTTCGACTAGAGGATGTAAGCCAGGCCAGGCTGCGCAGCGGGAGGCTGCCCTGCAGCC
 CAGGGACAGCAGCTCAATGCCACTGTCACATTGGCAATCATCACAGTGACTCCCAAATCCTTTGGGTCACTGG
 CTCCTGGGGAAGCTGCTTTGTGAGGTGACTCCAGCATCTGGACAAGAACAATTTGTGTGGAGCCCCCTGAACA
 35 CCCCATCCAGAGGAGTTTCTCAGGACCATGGCTGGAGGCCAGGAAGCCAGCTCCTTTCCAGCCTTGGCA
 ATGCCAGCTGCACCAGGGGGAGAGGCTTCTTGGAGCAGCAGTATACTTCACAGAACTGTCTAGCCCACACCAC
 CATCATCACCAT

SEQ ID NO. 109

CCCCAGCCAGGGGCTGAGATCTCGGTGGTGTGGGCCAGGAGGGGGCTCCTGCCAGCTCCCCTGCAGCCCC
 ACAATCCCCCTCCAGGATCTCAGCCTTCTGCGAAGAGCAGGGGTCACTTGGCAGCATCAACCAGACAGTGGCC
 CGCCCGCTCCCGCCCCCGGCCACCCCCCGGCCCGGCCATCGCCCGGCGGCGCCCTACTCTTGGGGGCC
 AGGCCCCGCGCTACACAGTGCTGAGCGTGGTCTTGGAGGCTGCGCAGCGGGAGGCTGCCCTGCAGCC
 CCGCGTCCAGCTGGATGAGCGCGGCCGCGCAGCGCGGGGACTTCTCGCTGTGGCTGCGCCAGCCCCGGCGCG
 45 CGGACGCGGCGAGTACCGCGCCACGGTGCACCTCAGGGACCGCGCCCTCTCCTGCCGCCTTCGTCTGCGCG
 TGGGCCAGGCCTCGATGACTGCCAGCCCCCAGGGTCTCTCAGGACCTCTGACTGGGTCATTTTGAACTGCTC
 CTTACAGCCGCCCTGACCGCCCAGCCTCTGTGCATTGGTTCCGGAGCCGTGGCCAGGGCCAAGTCCCTGTCCAG
 GAGTCCCCCATCACCCTTAGCGGAAAGCTTCTCTTCTGCCCATGTGCGGCCCATGGACTCTGGGCTCTG
 GGGCTGCATCCTCACCTACAGAGATGGCTTCAATGTCTCCATCATGTATAACCTCACTGTTCTGGGTCTGGAGCC
 CACAACCTCCCTTGACAGTGTACGCTGGAGCAGGTTCCAGGGTGGAGCTGCCCTGCCGCCTGCCTCCTGTGTG
 50 GGGACCCAGTCTTTCTTACTGCCAAGTGGGTCTCCTGGGGGAGGCCCTGACCTCCTGGTGGTTGGAGACA
 ATGGCAACTTTACCTTCGACTAGAGGATGTAAGCCAGGCCAGGCTGGGACCTACATCTGCCATATCCGTCTA
 CAGGGACAGCAGCTCAATGCCACTGTCACATTGGCAATCATCACAGTGACTCCCAAATCCTTTGGGTCACTGG
 CTCCTGGGGAAGCTGCTTTGTGAGGTGACTCCAGCATCTGGACAAGAACAATTTGTGTGGAGCCCCCTGAACA
 CCCCATCCAGAGGAGTTTCTCAGGACCGTGGCTGGAGGCCAGGAAGCCAGCTCCTTTCCAGCCTTGGCA
 55 ATGCCAGCTGCACCAGGGGGAGAGGCTTCTTGGAGCAGCAGTATACTTCACAGAACTGTCTAGCCCACACCAC
 CATCATCACCAT

SEQ ID NO. 110

ATGGGCTGGAGCTGCATCATCCTGTTCTGGTGGCCACCGCTACCGGAGTGACACAGC

SEQ ID NO. 111

ATGGAATCACAGACCCAGGTCCTCATGTTTCTTCTGCTCTGGGTATCTGGTGCCTGTGCA

SEQ ID NO. 112

ATGCCGCTGC TGCTACTGCT GCCCCTGCTG TGGGCAGGGG CGCTAGCT

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited

5 <120> Proteínas de unión a antígeno

<130> PB65397P

<160> 112

<170> PatentIn versión 3.5

10 <210> 1

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> H5L7, CDRL1 (definido por Kabat)

15 <400> 1

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

20 <213> Murino

<400> 2

Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser

1 5

<210> 3

<211> 9

25 <212> PRT

<213> Murino

<400> 3

Leu Gln His Phe Gly Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 4

30 <211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> H5L7, VL

35 <400> 4

ES 2 808 654 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 5

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> H5L7, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 5

ES 2 808 654 T3

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

<210> 6
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Murino
 <400> 6

ES 2 808 654 T3

Ala Tyr Gly Val Asn
1 5

5 <210> 7
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> H5L7, CDRH2 (definido por Kabat)
<400> 7

Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

10 <210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> Murino
<400> 8

15 Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 9
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> H5L7, VH
<400> 9

ES 2 808 654 T3

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 10
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> H5L7, construcción de cadena pesada humanizada
<400> 10

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

ES 2 808 654 T3

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

ES 2 808 654 T3

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

<210> 11
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> H1L7, construcción de cadena ligera humanizada
 <400> 11

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30

ES 2 808 654 T3

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 12

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> H1L7, construcción de cadena pesada humanizada

<400> 12

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

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

ES 2 808 654 T3

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

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

<210> 13
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> J7L7, construcción de cadena ligera humanizada
 <400> 13

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

<210> 14
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 808 654 T3

<220>

<223> J7L7, construcción de cadena pesada humanizada

<400> 14

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

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

ES 2 808 654 T3

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

ES 2 808 654 T3

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

<210> 15
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> H4L7, construcción de cadena ligera humanizada
 <400> 15

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

<210> 16
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> H4L7, construcción de cadena pesada humanizada

ES 2 808 654 T3

<400> 16

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

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

ES 2 808 654 T3

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

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

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

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

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

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 17

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> J11L7, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 17

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20 25 30

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

ES 2 808 654 T3

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 18

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> J11L7, construcción de cadena pesada humanizada

<400> 18

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

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

ES 2 808 654 T3

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

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

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

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

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

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 19
<211> 220
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> H2L7, construcción de cadena ligera humanizada
<400> 19

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20 25 30

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

ES 2 808 654 T3

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 20
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> H2L7, construcción de cadena pesada humanizada
<400> 20

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

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

Gly Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

ES 2 808 654 T3

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

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

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

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

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

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 21

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> J13L7, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 21

ES 2 808 654 T3

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

<210> 22
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 808 654 T3

<220>

<223> J13L7, construcción de cadena pesada humanizada

<400> 22

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

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

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

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

ES 2 808 654 T3

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

<210> 23
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> H7L7, construcción de cadena ligera humanizada
 <400> 23

ES 2 808 654 T3

```

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20           25           30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100          105          110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115          120          125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130          135          140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145          150          155          160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165          170          175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180          185          190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210          215          220

```

<210> 24
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> H7L7, construcción de cadena pesada humanizada

ES 2 808 654 T3

<400> 24

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

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

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

ES 2 808 654 T3

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 25
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> JOL7, construcción de cadena ligera humanizada
 <400> 25

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
 50 55 60

ES 2 808 654 T3

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 26
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> JOL7, construcción de cadena pesada humanizada
<400> 26

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

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

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

ES 2 808 654 T3

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

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

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

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

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 27

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> H0L7, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 27

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 28

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> H0L7, construcción de cadena pesada humanizada

<400> 28

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

ES 2 808 654 T3

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

ES 2 808 654 T3

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

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

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

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 29
<211> 220
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> H1L1, construcción de cadena ligera humanizada
<400> 29

ES 2 808 654 T3

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

<210> 30
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> H1L1, construcción de cadena pesada humanizada

<400> 30

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

ES 2 808 654 T3

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

ES 2 808 654 T3

305		310		315		320
Lys Val Ser Asn	Lys Ala Leu Pro Ala Pro	Ile Glu Lys Thr	Ile Ser			
	325	330	335			
Lys Ala Lys Gly	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro				
	340	345	350			
Ser Arg Asp Glu	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val				
	355	360	365			
Lys Gly Phe Tyr	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu	Ser Asn Gly				
	370	375	380			
Gln Pro Glu Asn	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp	Ser Asp				
	385	390	395	400		
Gly Ser Phe Phe	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser	Arg Trp				
	405	410	415			
Gln Gln Gly Asn	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His					
	420	425	430			
Asn His Tyr Thr	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
	435	440	445			

<210> 31
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> H5L1, construcción de cadena ligera humanizada
 <400> 31

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

<210> 32
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> H5L1, construcción de cadena pesada humanizada

ES 2 808 654 T3

<400> 32

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
50 55 60

ES 2 808 654 T3

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

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

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

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 33
<211> 220
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> J7L1, construcción de cadena ligera humanizada
<400> 33

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

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

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 34
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> J7L1, construcción de cadena pesada humanizada
<400> 34

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

ES 2 808 654 T3

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

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

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

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 35

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> J11L1, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 35

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

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

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

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

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

ES 2 808 654 T3

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 36

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> J11L1, construcción de cadena pesada humanizada

<400> 36

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met

ES 2 808 654 T3

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

ES 2 808 654 T3

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

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

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 37
<211> 220
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> J13L1, construcción de cadena ligera humanizada
<400> 37

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

<210> 38
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>

ES 2 808 654 T3

<223> J13L1, construcción de cadena pesada humanizada

<400> 38

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

				325					330					335		
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	
			340					345					350			
Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	
		355					360					365				
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	
	370					375					380					
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	
385					390					395					400	
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	
			405						410					415		
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	
			420					425					430			
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
		435					440					445				

<210> 39
<211> 220
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> H7L1, construcción de cadena ligera humanizada
<400> 39

```

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

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

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
          100          105          110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
          115          120          125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130           135           140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145           150          155          160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
          165          170          175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
          180          185          190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          210          215          220

```

<210> 40
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> H7L1, construcción de cadena pesada humanizada

ES 2 808 654 T3

<400> 40

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

ES 2 808 654 T3

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

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

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 41

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> JOL1, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 41

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

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

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

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

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

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

ES 2 808 654 T3

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 42
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> JOL1, construcción de cadena pesada humanizada
<400> 42

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

ES 2 808 654 T3

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

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

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 43

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> H0L1, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 43

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

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

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 44
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> HOL1, construcción de cadena pesada humanizada
<400> 44

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

ES 2 808 654 T3

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

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

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 45
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Humano

5

<400> 45

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

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

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

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

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 46

ES 2 808 654 T3

<211> 330
 <212> PRT
 <213> Humano

<400> 46

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

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 47
<211> 116
<212> PRT
<213> Murino
<400> 47

5

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 48
<211> 114
<212> PRT
<213> Murino

5

<400> 48

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly
20 25 30

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

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

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln
85 90 95

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 49
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial

10

<220>
<223> IMP731, secuencia de cadena pesada

<400> 49

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

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

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

15

ES 2 808 654 T3

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

ES 2 808 654 T3

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

<210> 50

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> IMP731, secuencia de cadena ligera

<400> 50

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

<210> 51
 <211> 417
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> LAG-3-ECD-His6 humano recombinante

ES 2 808 654 T3

<400> 51

Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala
1 5 10 15

Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser
20 25 30

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly
35 40 45

ES 2 808 654 T3

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

Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu
305 310 315 320

Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe
325 330 335

Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val
340 345 350

Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln
355 360 365

Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu
370 375 380

Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly
385 390 395 400

Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser Pro His His His His His
405 410 415

His

<210> 52

<211> 417

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> LAG-3 ECD-His6 de macaco cinomolgo recombinante

<400> 52

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

Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser
20 25 30

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly
35 40 45

Pro Pro Ala Pro Ala Pro Gly His Pro Pro Ala Pro Gly His Arg Pro
50 55 60

Ala Ala Pro Tyr Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu
65 70 75 80

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

Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Ala
340 345 350

Ser Gly Gln Glu His Phe Val Trp Ser Pro Leu Asn Thr Pro Ser Gln
355 360 365

Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu
370 375 380

Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu His Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly
385 390 395 400

Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser Pro His His His His His
405 410 415

His

<210> 53
<211> 417
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> LAG-3 ECD-His6 de babuino recombinante
<400> 53

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

Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser
20 25 30

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly
35 40 45

Pro Pro Ala Pro Ala Pro Gly His Pro Pro Ala Pro Gly His Arg Pro
50 55 60

Ala Ala Pro Tyr Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu
65 70 75 80

Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro
85 90 95

Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
100 105 110

ES 2 808 654 T3

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

ES 2 808 654 T3

Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu
370 375 380

Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu His Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly
385 390 395 400

Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser Pro His His His His His
405 410 415

His

<210> 54
<211> 19
<212> PRT
<213> Murino
<400> 54

5

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 55
<211> 20
<212> PRT
<213> Murino
<400> 55

10

Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Phe Leu Leu Leu Trp Val Ser
1 5 10 15

Gly Ala Cys Ala
20

<210> 56
<211> 16
<212> PRT
<213> Humano
<400> 56

15

Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
1 5 10 15

20

<210> 57
<211> 51
<212> ADN
<213> Artificial

25

<220>
<223> H5L7, CDRL1 (definido por Kabat)

<400> 57
aagagcagcc agagcctgct gaaccccagc aaccagaaga actacctggc c

51

<210> 58
<211> 21
<212> ADN

30

	<213> Murino	
	<400> 58	
	ttgcctcta ccagggattc c	21
5	<210> 59	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Murino	
	<400> 59	
	ctgcagcact tcggcacccc tcccact	27
10	<210> 60	
	<211> 342	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
15	<220>	
	<223> H5L7, VL	
	<400> 60	
	gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc	60
	atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc	120
	tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg	180
	gattccggcg tcccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc	240
	atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc	300
	cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gt	342
20	<210> 61	
	<211> 660	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> H5L7, construcción de cadena ligera humanizada	
	<400> 61	
25	gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc	60
	atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc	120
	tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg	180
	gattccggcg tcccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc	240
	atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc	300
	cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc	360
	gtgttcactt tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgt	420
	ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg	480
	cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc caectacagc	540
	ctgagcagca coctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
	gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc	660

ES 2 808 654 T3

	<210> 62 <211> 15 <212> ADN <213> Murino	
5	<400> 62 gcctacggcg tcaac	15
10	<210> 63 <211> 48 <212> ADN <213> Artificial <220> <223> H5L7, CDRH2 (definido por Kabat) <400> 63 atgatctggg acgacggcag caccgactac gacagcgccc tgaagagc	48
15	<210> 64 <211> 24 <212> ADN <213> Murino	
20	<400> 64 gagggcgacg tggccttoga ttac	24
25	<210> 65 <211> 348 <212> ADN <213> Artificial <220> <223> H5L7, VH <400> 65 caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg 60 acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120 cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180 agcgccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg 240 aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagc 348	
30	<210> 66 <211> 1338 <212> ADN <213> Artificial <220> <223> H5L7, construcción de cadena pesada humanizada	
35	<400> 66	

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg	60
acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc	120
cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac	180
agcgccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg	240
aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac	300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag	360
ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc	420
ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg	480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc	540
ctgagcagcg tggtgaccgt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac	600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac	660
aagaccocaca cctgcccccc ctgccctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc	720
ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt	780
gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc	840
gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg	900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt	960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccc atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc	1020
cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac	1080
caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttotaccca gcgacatgc cgtggagtgg	1140
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgat	1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac	1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg	1320
agcctgtccc ctggcaag	1338

<210> 67

<211> 660

<212> ADN

<213> Artificial

5

<220>

<223> H1L7, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 67

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggoga caggggtgacc 60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc 120
tggtaccagc agaaaccogg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240
atcagcagcc tgcagccoga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc 360
gtgttcactc tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgt 420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaagggtgga caatgccctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 68
<211> 1338
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> H1L7, construcción de cadena pesada humanizada
<400> 68

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg 60
acctgcaccg tgagcggcct ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120
cccggaagag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180
agcgccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg 240
aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg 480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660
aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc ccagagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720

ES 2 808 654 T3

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
 gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
 aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
 caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
 gagagcaacg gccagcccgga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
 ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
 gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
 agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 69
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> J7L7, construcción de cadena ligera humanizada
 <400> 69

gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc 120
 tgggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
 gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240
 atcagcagcc tgcagcccgga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
 cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cggcccccagc 360
 gtgttcattt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg 480
 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
 gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 70
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> J7L7, construcción de cadena pesada humanizada
 <400> 70

15

caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaaggtg 60
agctgcaagg ccagcggctt ctctctcact gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct 120
cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180
agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg 240
gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac 300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tggatgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480
gccctgacca gcggcgtgca caccctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660
aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccacagcaa ggccaagggc 1020
cagcccagag agccccagggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 71

<211> 660

<212> ADN

<213> Artificial

5

<220>

<223> H4L7, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 71

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcggtgggoga caggggtgacc	60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc	120
tggtaccagc agaaaccggg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg	180
gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc	240
atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc	300
cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc	360
gtgttcactt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgt	420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaagggtgga caatgccctg	480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc	540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
gagggtgacc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc	660

<210> 72
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> H4L7, construcción de cadena pesada humanizada
 <400> 72

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg	60
acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc	120
cccgccaaag gcctggagtg gctggggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac	180
agcgccctga agagcaggct gaccatcagc aaggacaaca gcaagaacca ggtgagcctg	240
aagctgagca gcgtgactgc cggcgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac	300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag	360
ggccccagcg tgttccccct ggccccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc	420
ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg	480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc	540
ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac	600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac	660
aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc	720
ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt	780
gtggtggtgg atgtgagcca cgaggacct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc	840
gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg	900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt	960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc	1020
cagcccagag agccccaggt gtacaccctg ccccctagca gagatgagct gaccaagaac	1080
caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg	1140
gagagcaacg gccagcccg gaacaactac aagaccacc ccctgtgct ggacagcgat	1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcaggccaac	1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg	1320
agcctgtccc ctggcaag	1338

<210> 73

<211> 660

<212> ADN

<213> Artificial

5

<220>

<223> J11L7, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 73

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc	60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc	120
tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg	180
gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc	240
atcagcagcc tgcagccoga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc	300
cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgtcccccagc	360
gtgttcattt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgt	420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aagggtgcagt ggaagggtgga caatgccctg	480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc	540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
gagggtgacc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc	660

<210> 74
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> J11L7, construcción de cadena pesada humanizada
 <400> 74

cagggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg	60
agctgcaagg ccagcggcct ctctctcact gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct	120
cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac	180
agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg	240
gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac	300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag	360

```

ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tgggtaagga ctacttcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcggg 480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtgaccgt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660
aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
gtggtggtgg atgtgagcca cgaggacctt gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccgga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggaac 1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtccc ctggcaag 1338

```

<210> 75

<211> 660

<212> ADN

<213> Artificial

5

<220>

<223> H2L7, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 75

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc	60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc	120
tggtaccagc agaaaccccg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg	180
gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc	240
atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc	300
cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc	360
gtgttcactt tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt	420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaagggtgga caatgccctg	480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc	540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc	660

<210> 76
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> H2L7, construcción de cadena pesada humanizada
 <400> 76

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctacgcagac cctgagcctg 60
acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120
cccgccaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180
agcgccctga agagcagggt gaccatcagc aaggacaaca gcaagaacca ggtgagcctg 240
aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg 480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tgggtgaccgt gcccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660
aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgat 1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 77

<211> 660

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> J13L7, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 77

gacatocaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcca caggggtgacc	60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc	120
tggtaccagc agaaaccccg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg	180
gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc	240
atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc	300
cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cggccccagc	360
gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt	420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaagggtga caatgcctg	480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc	540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc	660

<210> 78
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> J13L7, construcción de cadena pesada humanizada
 <400> 78

caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg	60
agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct	120
cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac	180
agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg	240
gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac	300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag	360
ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc	420
ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg	480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc	540
ctgagcagcg tgggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac	600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac	660
aagaccaca cctgcccccc ctgcctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc	720

ctgttccccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
 gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
 aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
 caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
 gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
 ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
 gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
 agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 79
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> H7L7, construcción de cadena ligera humanizada
 <400> 79

gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc 120
 tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
 gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcacogactt cacactgacc 240
 atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
 cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cggcccccagc 360
 gtgttcactt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcacggccag cgtggtgtgt 420
 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgcctg 480
 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
 gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 80
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> H7L7, construcción de cadena pesada humanizada
 <400> 80

15

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg 60
acctgcaccg tgagcggcgg cccatcagc gctacggcg tcaactggat caggcagccc 120
cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180
agcgccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttagcctg 240
aagctgagca gcgtgactgc cgcgacacc gcctctatt actgcgccag ggagggcgac 300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tgggtaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg 480
gccctgacca gggcgctgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660
aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc ccagagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggagggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccgga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
gtgttcagct gctcgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 81

<211> 660

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> JOL7, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 81

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc	60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc	120
tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg	180
gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cactctgacc	240
atcagcagcc tgcagcccca ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc	300
cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgtccccagc	360
gtgttcactt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt	420
ctgctgaaca acttctacct ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg	480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc	540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc	660

<210> 82
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> JOL7, construcción de cadena pesada humanizada
 <400> 82

caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc gctacggcg tgaactgggt gaggcaggt 120
 cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180
 agcgcctga agagcagggg gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg 240
 gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac 300
 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
 ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
 ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480
 gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
 ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
 gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660
 aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
 ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
 gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
 aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg ccccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
 caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
 gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
 ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
 gtgttcagct gctccgtgat gcacgagggc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
 agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 83
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> H0L7, construcción de cadena ligera humanizada
 <400> 83

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc	60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc	120
tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg	180
gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc	240
atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc	300
cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc	360
gtgttcattc tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgt	420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaagggtgga caatgccttg	480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc	540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc	660

<210> 84

<211> 1338

<212> ADN

<213> Artificial

5

<220>

<223> H0L7, construcción de cadena pesada humanizada

<400> 84

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg	60
acctgcaccg tgagcggcgg ctccatcagc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc	120
cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac	180
agcgccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg	240
aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac	300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag	360

ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc	420
ctgggctgcc tgggtaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggga	480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc	540
ctgagcagcg tggtgaccgt gcccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac	600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac	660
aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc	720
ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt	780
gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc	840
gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg	900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt	960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc	1020
cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac	1080
caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg	1140
gagagcaacg gccagcccgga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat	1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggaac	1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg	1320
agcctgtccc ctggcaag	1338

<210> 85

<211> 660

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> H1L1, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 85

ES 2 808 654 T3

```

gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc      60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc      120
tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg      180
gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc      240
atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc      300
cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgcccccagc      360
gtgttcatct tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt      420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaagggtgga caatgccctg      480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc      540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt      600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc      660

```

<210> 86
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> H1L1, construcción de cadena pesada humanizada
 <400> 86

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg 60
acctgcaccg tgagcggcctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120
cccggcaaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgaactacaac 180
agcgccttga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg 240
aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggtgcc tgggaagga ctacttcccc gaaccgggtg ccgtgtcctg gaacagcgga 480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660
aagaccaca cctgccccct ctgcctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagccga gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgat 1200
ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 87

<211> 660

<212> **ADN**

<213> Artificial

<220>

<223> H5L1, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 87

gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcggtgggca caggggtgacc 60
 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc 120
 tgggtaccagc agaaaccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
 gattccggcg tccccagcag gtccagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240
 atcagcagcc tgcagccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
 cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgtcccccagc 360
 gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgt 420
 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaagggtgga caatgccttg 480
 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
 gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 88

<211> 1338

<212> ADN

<213> Artificial

5

<220>

<223> H5L1, construcción de cadena pesada humanizada

<400> 88

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg 60
 acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120
 cccggcaaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180
 agcgcctga agagcaggtg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gtccagcctg 240
 aagctgagca gcgtagctgc cggcgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300
 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
 ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
 ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg 480
 gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
 ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
 gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660
 aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
 ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780

ES 2 808 654 T3

```

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggacct gaggtgaagt tcaactggtta cgtggacggc      840
gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg      900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt      960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc     1020
cagcccagag agccccaggt gtacacctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac     1080
caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg     1140
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat     1200
ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac     1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgagggc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg     1320
agcctgtccc ctggcaag                                     1338

```

<210> 89
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> J7L1, construcción de cadena ligera humanizada
 <400> 89

```

gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc      60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc     120
tggtaccagc agaaaccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg     180
gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc     240
atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc     300
cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtaagggtggc cgtcccccagc     360
gtgttcacat tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt     420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaagggtgga caatgccctg     480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc     540
ctgagcagca ccctgacct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt     600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc     660

```

<210> 90
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> J7L1, construcción de cadena pesada humanizada
 <400> 90

15

caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaaggtg 60
agctgcaagg ccagcggcctt ctctctcact gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct 120
cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180
agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg 240
gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac 300
gtggcccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg 480
gcctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac 660
aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
caggtgtccc tgacctgcc ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccgga gaacaactac aagaccaccc ccctgtgct ggacagcgat 1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggaac 1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 91
<211> 660
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> J11L1, construcción de cadena ligera humanizada
<400> 91

ES 2 808 654 T3

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc	60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc	120
tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg	180
gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc	240
atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc	300
cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgcccccagc	360
gtgttcatct tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt	420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg	480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc	540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc	660

<210> 92
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> J11L1, construcción de cadena pesada humanizada
 <400> 92

caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaaggtg 60
agctgcaagg ccagcggcctt ctctctcact gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct 120
cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180
agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg 240
gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac 300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
ggccccagcg tggtccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg 480
gccctgacca gggcggtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660
aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggagggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
cagcccagag agccccagggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 93

<211> 660

<212> ADN

<213> Artificial

5

<220>

<223> J13L1, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 93

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggga cagggtgacc 60
 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc 120
 tgggtaccagc agaaaccccg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccag 180
 gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240
 atcagcagcc tgcagcccg ggaacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
 cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgcaccagc 360
 gtgttcacat tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
 ctgctgaaca acttctaccc ccgggagggc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg 480
 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
 gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 94
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> J13L1, construcción de cadena pesada humanizada
 <400> 94

caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct 120
 cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180
 agcggcctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg 240
 gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac 300
 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
 ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420

ctgggctgcc	tggtgaagga	ctacttcccc	gaaccggtga	ccgtgtcctg	gaacagcgga	480
gccctgacca	gcggcgtgca	caccttcccc	gccgtgctgc	agagcagcgg	cctgtacagc	540
ctgagcagcg	tggtgaccgt	gcccagcagc	agcctgggca	cccagacctt	catctgtaac	600
gtgaaccaca	agcccagcaa	caccaaggtg	gacaagaagg	tgagagccaa	gagctgtgac	660
aagaccacac	cctgcccccc	ctgccctgcc	cccagagctgc	tgaggaggcc	cagcgtgttc	720
ctgttcccc	ccaagcctaa	ggacaccctg	atgatcagca	gaacccccga	ggtgacctgt	780
gtggtggtgg	atgtgagcca	cgaggaccct	gaggtgaagt	tcaactggta	cgtggacggc	840
gtggaggtgc	acaatgccaa	gaccaagccc	agggaggagc	agtacaacag	cacctaccgg	900
gtggtgtccg	tgctgaccgt	gctgcaccag	gattggctga	acggcaagga	gtacaagtgt	960
aaggtgtcca	acaaggccct	gcctgcccct	atcgagaaaa	ccatcagcaa	ggccaagggc	1020
cagcccagag	agccccaggt	gtacaccctg	ccccctagca	gagatgagct	gaccaagaac	1080
caggtgtccc	tgacctgcct	ggtgaagggc	ttctacccca	gcgacatcgc	cgtggagtgg	1140
gagagcaacg	gccagcccga	gaacaactac	aagaccaccc	cccctgtgct	ggacagcgat	1200
ggcagcttct	tcctgtacag	caagctgacc	gtggacaaga	gcagatggca	gcagggcaac	1260
gtgttcagct	gctccgtgat	gcacgaggcc	ctgcacaatc	actacacca	gaagagcctg	1320
agcctgtccc	ctggcaag					1338

<210> 95

<211> 660

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> H7L1, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 95

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga caggggtgacc	60
atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc	120
tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg	180
gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc	240
atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc	300
cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgcccccagc	360
gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgt	420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaagggtgga caatgccctg	480
cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc	540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc	660

<210> 96
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> H7L1, construcción de cadena pesada humanizada
 <400> 96

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg 60
acctgcaccg tgagcggcgg ctccatcagc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc 120
cccggaacg gcctggagt gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac 180
agcgccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg 240
aagctgagca gcgtgactgc cggcgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac 300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg 480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtgaccgt gcccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660
aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc ccagagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780
gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt 960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
cagcccagag agccccaggt gtacaccctg ccccttagca gagatgagct gaccaagaac 1080
caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca ggcacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat 1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 97

<211> 660

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> JOL1, construcción de cadena ligera humanizada

<400> 97

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcggtgggga caggggtgacc 60
 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc 120
 tgggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
 gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240
 atcagcagcc tgcagccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc 300
 cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc 360
 gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgocag cgtgggtgtgt 420
 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaagggtgga caatgccttg 480
 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
 gaggtgacc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 98

<211> 1338

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> JOL1, construcción de cadena pesada humanizada

<400> 98

caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct 120
 cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac 180
 agcgccctga agagcagggg gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgctacatg 240
 gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgogccag ggagggcgac 300
 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag 360
 ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
 ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg 480
 gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
 ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac 600
 gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac 660
 aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc 720
 ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt 780

gtgggtgggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg 900
 gtgggtgtccg tgetgaccgt gctgcaccag gatttggtga acggcaagga gtacaagtgt 960
 aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 1020
 cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac 1080
 caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg 1140
 gagagcaacg gccagcccg gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgat 1200
 ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 1260
 gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg 1320
 agcctgtccc ctggcaag 1338

<210> 99
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> H0L1, construcción de cadena ligera humanizada
 <400> 99

gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
 atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc 120
 tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg 180
 gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc 240
 atcagcagcc tgacgcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcaac 300
 cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgcgccagc 360
 gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgt 420
 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg 480
 cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
 gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 100
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> H0L1, construcción de cadena pesada humanizada
 <400> 100

15

ES 2 808 654 T3

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg	60
acctgcaccg tgagcggcgg ctccatcagc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc	120
cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac	180
agcgccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg	240
aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac	300
gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag	360
ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc	420
ctgggctgcc tggggaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcga	480
gccctgacca gggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc	540
ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac	600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac	660
aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc	720
ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt	780
gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc	840
gtggagggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg	900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt	960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc	1020
cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac	1080
caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg	1140
gagagcaacg gccagccga gaacaactac aagaccacce ccctgtgct ggacagcgat	1200
ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggaac	1260
gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaate actacacca gaagagcctg	1320
agcctgtccc ctggcaag	1338

<210> 101
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> Humano

<400> 101

ES 2 808 654 T3

acggtggccg cccccagcgt gttcatcttc cccccagcgt atgagcagct gaagagcggc 60
accgccagcg tgggtgtgtct gctgaacaac ttctaccccc gggaggccaa ggtgcagtgg 120
aaggtggaca atgccctgca gagcggcaac agccaggaga gcgtgaccga gcaggacagc 180
aaggactcca cctacagcct gagcagcacc ctgaccctga gcaaggccga ctacgagaag 240
cacaaggtgt acgcctgtga ggtgaccac cagggcctgt ccagccccgt gaccaagagc 300
ttcaaccggg gcgagtgc 318

<210> 102
<211> 990
<212> ADN
<213> Humano

5

<400> 102

gccagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc 60
ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgaaccggt gaccgtgtcc 120
tggaacagcg gagccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 180
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg caccagacc 240
tacatctgta acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc 300
aagagctgtg acaagaccca cacctgcccc ccctgcccctg cccccgagct gctgggagggc 360
cccagcgtgt tcctgttccc cccaagcct aaggacaccc tgatgatcag cagaaccccc 420
gaggtgacct gtgtggtggt ggatgtgagc cacgaggacc ctgaggtgaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaatgcc aagaccaagc ccaggaggga gcagtacaac 540
agcacctacc ggggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaag 600
gagtacaagt gtaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ctatcgagaa aaccatcagc 660
aaggccaagg gccagcccag agagccccag gtgtacaccc tgccccctag cagagatgag 720
ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgc ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg 840
ctggacagcg atggcagctt cttcctgtac agcaagctga ccgtggacaa gagcagatgg 900
cagcagggca acgtgttcag ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 960
cagaagagcc tgagcctgtc ccctggcaag 990

<210> 103
<211> 348
<212> **ADN**
<213> Murino

10

<400> 103

ES 2 808 654 T3

cagggtgcagc tgaaggagtc aggtcctggc ctgggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60
 acatgcaccg tctcagggtt ctcattaacc gcctatgggtg taaactgggt tgcgcagcct 120
 ccaggaaagg gtctggagtg gctgggaatg atatgggatg atggaagcac agactataat 180
 tcagctctca aatccagact gagcatcagt aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240
 aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccagggtact actgtgccag agaaggggac 300
 gtagcctttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctctca 348

<210> 104
 <211> 342
 <212> **ADN**
 <213> Murino

5

<400> **104**

gacattgtga tgacacagtc tccctcctcc ctggctgtgt cagtaggaca gaaggctact 60
 atgagctgca agtccagtca gagcctttta aatggtagca atcaaaagaa ctacttggcc 120
 tggtaaccagc agaaaccagg acagtctcct aaacttcttg tatactttgc atccactagg 180
 gattctgggg tccctgatcg cttcataggc agtggatctg ggacagattt cactcttacc 240
 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gattacttct gtctgcaaca ttttggcact 300
 cctcogacgt tcgggtggagg caccaaactg gaaatcaaac gg 342

<210> 105
 <211> 1338
 <212> **ADN**
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> IMP731, secuencia de cadena pesada
 <400> 105

caggtgcagc tgaaggagtc aggtcctggc ctgggtggcgc cctcacagag cctgtccatc	60
acatgcaccg tctcagggtt ctcatataacc gcctatgggtg taaactgggt tgcgcagcct	120
ccaggaaagg gtctggagtg gctgggaatg atatgggatg atggaagcac agactataat	180
tcagctctca aatccagact gagcatcagt aaggacaact ccaagagcca agttttctta	240
aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccagggtact actgtgccag agaaggggac	300
gtagcctttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctcagc tagcaccaag	360
ggcccatcgg tcttccccct ggcacctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc	420
ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgctgtg gaactcaggc	480
gccttgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc	540
ctcagcagcg tgggtgaccgt gcctccagc agcttgggca cccagacctt catctgcaac	600
gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac	660
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc	720
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacctctga ggtcacatgc	780
gtgggtggtg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	840
gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	900
gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	960
aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg	1020
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac	1080
caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcg cgtggagtgg	1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac	1200
ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac	1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1320
tccctgtctc cgggtaaa	1338

<210> 106

<211> 660

<212> ADN

<213> Artificial

5

<220>

<223> IMP731, secuencia de cadena ligera

<400> 106

gacattgtga tgacacagtc tccctcctcc ctggctgtgt cagtaggaca gaaggtcact 60
atgagctgca agtccagtca gagcctttta aatggtagca atcaaaagaa ctacttggcc 120
tggtagcagc agaaaccagg acagtctcct aaacttcttg tatactttgc atccactagg 180
gattctgggg tccctgatcg ctccatagga agtggatctg ggacagattt cactcttacc 240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gattacttct gtctgcaaca ttttggcact 300
cctccgacgt tcgggtggagg caccaaactg gaaatcaaac ggaccgtggc tgcaccatct 360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaaagt ctacgcctgc 600
gaagtcaccc atcagggcct gaggtcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 107

<211> 1251

<212> **ADN**

<213> Artificial

<220>

<223> LAG-3-ECD-His6 humano recombinante

<400> 107

ctccagccag gggctgaggt cccggtggtg tgggcccagg agggggctcc tgcccagctc 60
ccctgcagcc ccacaatccc cctccaggat ctacgccttc tgcgaagagc aggggtcact 120
tggcagcatc agccagacag tggcccgcgc gctgccgcgc ccggccatcc cctggccccc 180
ggccctcacc cggcggcgc ctcctcctgg gggcccaggc cccgccgcta cacggtgctg 240
agcgtgggtc ccggaggcct gcgcagcggg aggctgcccc tgcagccccg cgtccagctg 300
gatgagcgcg gccggcagcg cggggacttc tcgctatggc tgcgcccagc ccggcgcgcg 360

ES 2 808 654 T3

```

gacgccggcg agtaccgcgc cgcggtgcac ctcagggacc gcgcctctc ctgccgcctc 420
cgtctgcgcc tgggccaggc ctogatgact gccagccccc caggatctct cagagcctcc 480
gactgggtca ttttgaactg ctccctcagc cgccttgacc gccagcctc tgtgcattgg 540
ttccggaacc ggggccaggg ccgagtcctt gtccgggagt ccccccata ccacttagcg 600
gaaagcttcc tcttctgccc ccaagtcagc cccatggact ctgggccctg gggctgcac 660
ctcacctaca gagatggctt caacgtctcc atcatgtata acctcactgt tctgggtctg 720
gagcccccaa ctcccttgac agtgtacgct ggagcaggtt ccaggggtgg gctgccttgc 780
cgctgcctg ctggtgtggg gaccgggtct ttcctcactg ccaagtggac tctcctggg 840
ggaggccctg acctcctggt gactggagac aatggcgact ttacccttcg actagaggat 900
gtgagccagg ccaggtctg gacctacacc tgccatatcc atctgcagga acagcagctc 960
aatgccactg tcacattggc aatcatcaca gtgactccca aatcctttgg gtcacctgga 1020
tccctgggga agctgctttg tgaggtgact ccagtatctg gacaagaacg ctttgtgtgg 1080
agctctctgg acaccccatc ccagaggagt ttctcaggac cttggctgga ggcacaggag 1140
gccagctcc tttccagcc ttggcaatgc cagctgtacc agggggagag gcttcttgga 1200
gcagcagtgt acttcacaga gctgtctagc ccacaccacc atcatcacca t 1251

```

<210> 108
 <211> 1251
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> LAG-3 ECD-His6 de macaco cinomolgo recombinante
 <400> 108

```

ccccagccag gggctgagat ctcggtggtg tgggcccagg aggggggtcc tgcccagctc      60
ccctgcagcc ccacaatccc cctccaggat ctcagccttc tgccaagagc aggggtcact      120
tggcagcatc aaccagacag tggcccgcgc gctcccgcgc ccggccaccc ccgggcccccc      180
ggccatcgcc cggcgggcgcc ctactcttgg gggcccaggc cccgcgccta cacagtgtgtg      240
agcgtgggtc ctggaggcct gcgcagcggg aggttgcccc tgcagccccg cgtccagctg      300
gatgagcgcg gccggcagcg cggggacttc togtgtgtgg tgcgcccagc cgggcgcgcg      360
gacgcggcg agtaccgcgc cacggtgcac ctcagggacc gcgcctcttc ctgcgcctt      420
cgtctgcgcg tgggccaggc ctcgatgact gccagcccc cagggtctct caggacctct      480
gactgggtca ttttgaactg ctccctcagc cgccttgacc gccagcctc tgtgcattgg      540
ttccggagcc gtggccaggg ccgagtcctt gtccagggtt cccccatca ccacttagcg      600
gaaagcttcc tcttcctgcc ccattgtggc cccatggact ctgggtctgt ggggtgcata      660
ctcacctaca gagatggctt caatgtctcc atcatgtata acctcactgt tctgggtctg      720
gagcccgcaa ctcccttgac agtgtacgct ggagcagggt ccagggtgga gctgccctgc      780
cgctgcctc ctgctgtggg gaccagctt ttcttactg ccaagtgggc tctcctggg      840
ggaggcctg acctcctggt ggctggagac aatggcgact ttaccttog actagaggat      900
gtaagccagg ccaggctgg gacctacatc tgccatatcc gtctacaggg acagcagctc      960
aatgocactg tcacattggc aatcatcaca gtgactccca aatcctttgg gtcacotggc     1020
tccctgggga agctgctttg tgaggtgact ccagcatctg gacaagaaca ctttgtgtgg     1080
agccccctga acaccccatc ccagaggagt ttctcaggac catggctgga ggcccaggaa     1140
gcccagctcc tttcccagcc ttggcaatgc cagctgcacc agggggagag gcttcttggg     1200
gcagcagtat acttcacaga actgtctagc ccacaccacc atcatcacca t               1251

```

<210> 109

<211> 1251

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> LAG-3 ECD-His6 de babuino recombinante

<400> 109

ES 2 808 654 T3

```

ccccagccag gggctgagat ctcggtggtg tgggcccagg aggggggtcc tgcccagctc      60
ccctgcagcc ccacaatccc cctccaggat ctcagccttc tgogaagagc aggggtcact      120
tggcagcatc aaccagacag tggcccgcgc gctcccgcgc ccggccaccc cccggccccc      180
ggccatcgcc cgggggcgcc ctactcttgg gggcccaggc cccgccgcta cacagtgtgt      240
agcgtgggtc ctggaggcct gcgcagcggg aggctgcccc tgcagccccg cgtccagctg      300
gatgagcgcg gccggcagcg cggggacttc tcgctgtggc tgcgcccagc ccggcgcgcg      360
gacgccggcg agtacgcgc cacggtgcac ctcagggacc gcgcctctc ctgccgcctt      420
cgtctgcgcg tgggcccaggc ctogatgact gccagccccc cagggtctct caggacctct      480
gactgggtca ttttgaactg ctcttcagc cgccctgacc gccagcctc tgtgcattgg      540
ttccggagcc gtggccaggg ccaagtccct gtccaggagt ccccccacat caacttagcg      600
gaaagcttcc tcttcctgcc ccatgtcgcc cccatggact ctgggctctg gggctgcac      660
ctcacctaca gagatggctt caatgtctcc atcatgtata acctcactgt tctgggtctg      720
gagcccacaa ctcccttgac agtgtacgct ggagcagggt ccagggtgga gctgccctgc      780
cgctgcctc ctgctgtggg gacccagtct ttcttactg ccaagtgggc tcctcctggg      840
ggaggccctg acctcctggg ggttgagac aatggcaact ttacccttcg actagaggat      900
gtaagccagg cccaggctgg gacctacatc tgccatatcc gtctacaggg acagcagctc      960
aatgccactg tcacattggc aatcatcaca gtgactccca aatcctttgg gtcacctggc     1020

tccctgggga agctgctttg tgagggtgact ccagcatctg gacaagaacg ctttgtgtgg     1080
agccccctga acaccccatc ccagaggagt ttctcaggac cgtggctgga ggcccaggaa     1140
gcccagctcc tttcccagcc ttggcaatgc cagctgcacc agggggagag gcttcttgga     1200
gcagcagtat acttcacaga actgtctagc ccacaccacc atcatcacca t               1251

```

<210> 110
 <211> 57
 <212> ADN
 <213> Murino

5

<400> 110
 atgggctgga gctgcatcat cctgttctg gtggccaccg ctaccggagt gcacagc

57

<210> 111
 <211> 60
 <212> ADN
 <213> Murino

10

<400> 111
 atggaatcac agaccaggt cctcatgttt ctctgctct gggatcttg tgcctgtgca

60

<210> 112
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Humano

15

<400> 112
 atgccgtgc tgctactgct gccctgctg tgggcagggg cgctagct

20

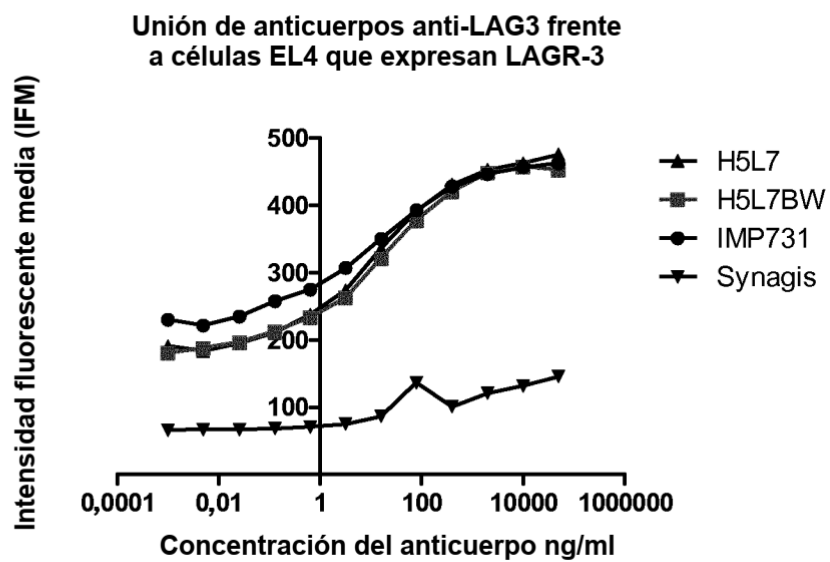
48

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo capaz de unirse al gen 3 de activación de linfocitos (LAG3) y que comprende a) la cadena ligera variable (VL) de SEQ ID NO. 4 y b) la cadena pesada variable (VH) de SEQ ID NO. 9.
- 5 2. Un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento de unión al menos es capaz de unirse a LAG-3 expresado sobre linfocitos T activados.
3. Un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el anticuerpo o el fragmento del mismo es capaz de reducir los linfocitos T LAG-3+ humanos activados.
4. Un anticuerpo humanizado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo el anticuerpo humanizado una región constante de IgG1 humana.
- 10 5. Un anticuerpo humanizado de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende a) una secuencia de cadena ligera con una identidad de al menos un 97 % con la SEQ ID NO. 5 y b) una secuencia de cadena pesada con una identidad de al menos un 97 % con la SEQ ID NO. 10.
6. Un anticuerpo humanizado de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende a) una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO. 5 y b) una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO. 10.
- 15 7. Un anticuerpo humanizado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, que no está fucosilado.
8. Un anticuerpo humanizado de acuerdo con la reivindicación 1, no comprendiendo el anticuerpo humanizado fucosa en la estructura de hidrato de carbono del núcleo unida a la Asn297.
9. Una molécula de ácido nucleico aislado que a) codifica un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o b) comprende la SEQ ID NO. 61 que codifica la secuencia de la cadena ligera y la SEQ ID NO. 66 que codifica la secuencia de la cadena pesada.
- 20 10. Un vector de expresión que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 9.
11. Una célula huésped que comprende un vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 10.
12. Una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el gen FUT8 que codifica la alfa-1,6-fucosiltransferasa se ha inactivado en la célula huésped.
- 25 13. Un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 producida por la célula huésped de la reivindicación 11 o 12.
14. Un procedimiento de producción de un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende a) cultivar una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 11 en condiciones adecuadas para expresar el anticuerpo humanizado o el fragmento del mismo y b) aislar el anticuerpo humanizado o el fragmento del mismo.
- 30 15. Un procedimiento de producción de un anticuerpo humanizado de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, que comprende a) cultivar una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 12 en condiciones adecuadas para expresar el anticuerpo humanizado, en el que el gen FUT8 que codifica la alfa-1,6-fucosiltransferasa se ha inactivado en la célula huésped recombinante, y b) aislar el anticuerpo humanizado.
- 35 16. Una composición farmacéutica, que comprende a) un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. Un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en terapia.
18. Un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria seleccionada del grupo constituido por psoriasis, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, cirrosis biliar primaria, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa y hepatitis autoinmune; una enfermedad infecciosa, una enfermedad alérgica o cáncer.
- 40 19. Un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la enfermedad es colitis ulcerosa.
- 45

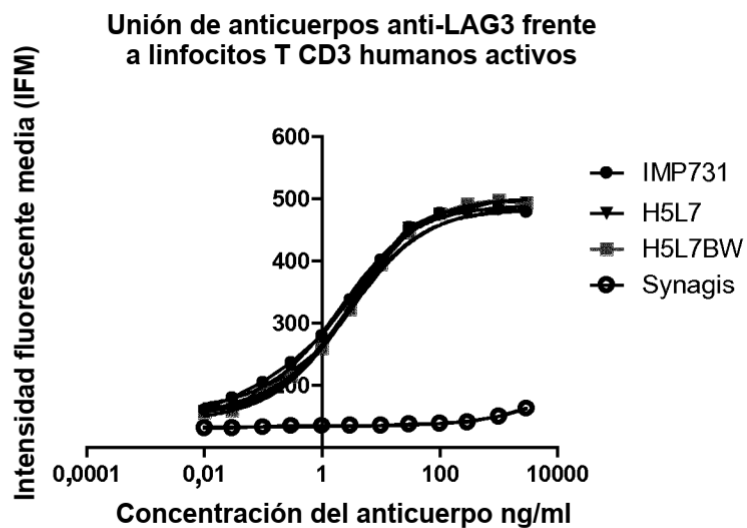
Figura 1

A



	IMP731	H5L7BW	H5L7
CI50	13,04	16,88	14,22

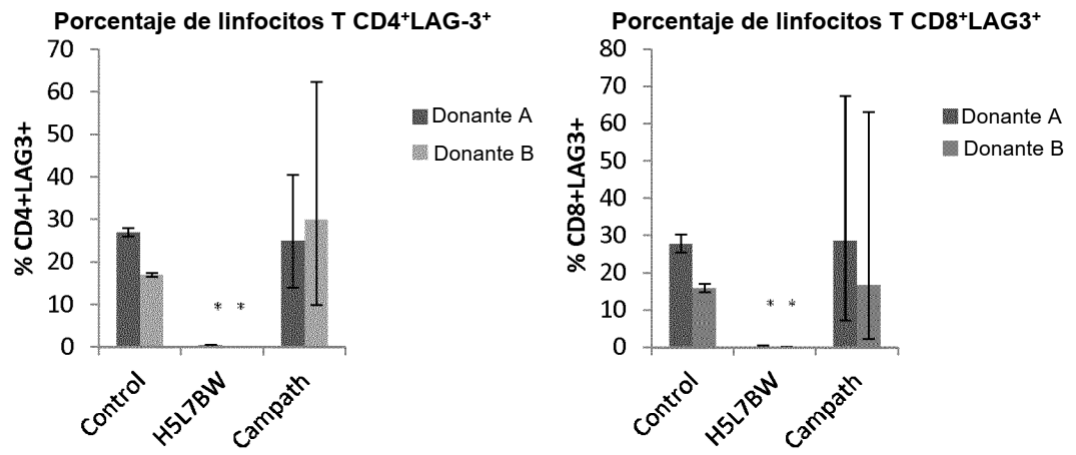
B



	IMP731	H5L7	H5L7BW	Synagis
CI50	2,141	3,061	3,073	~ 3,597e+010

Figura 2

A



B

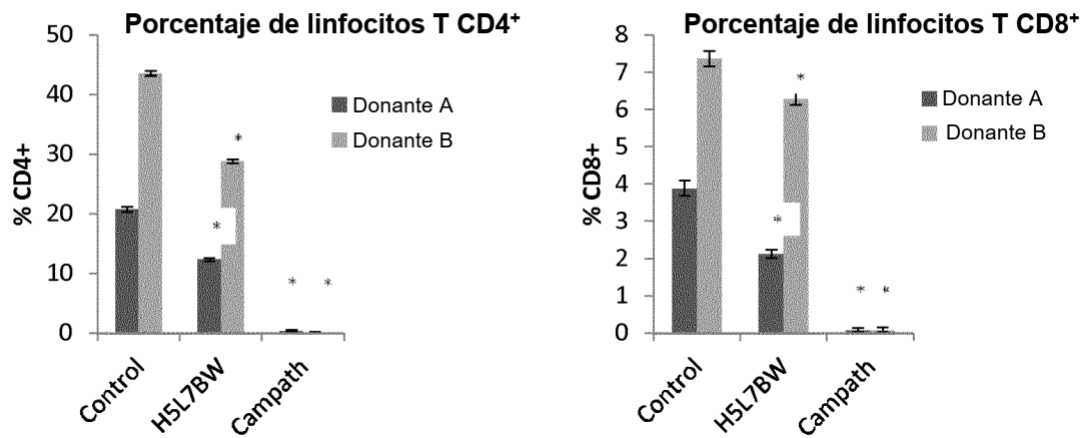


Figura 3

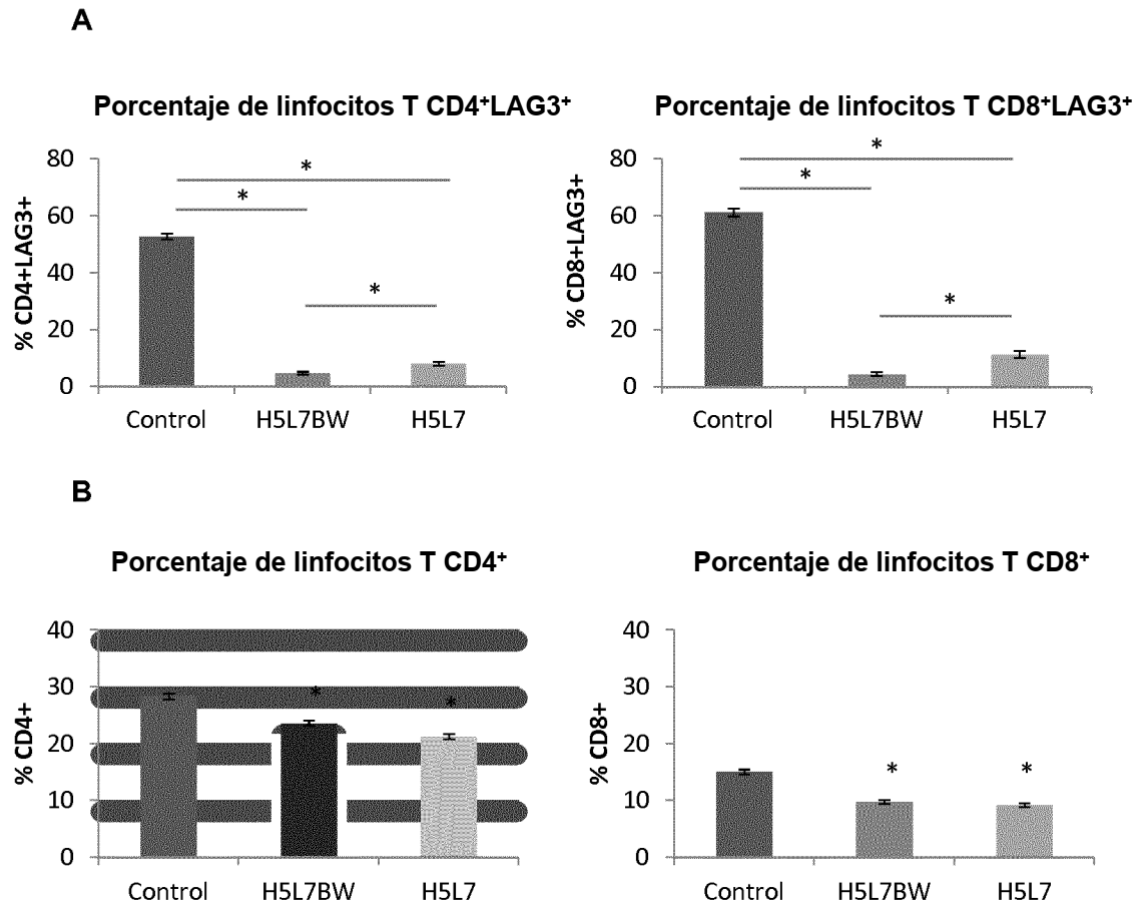


Figura 4

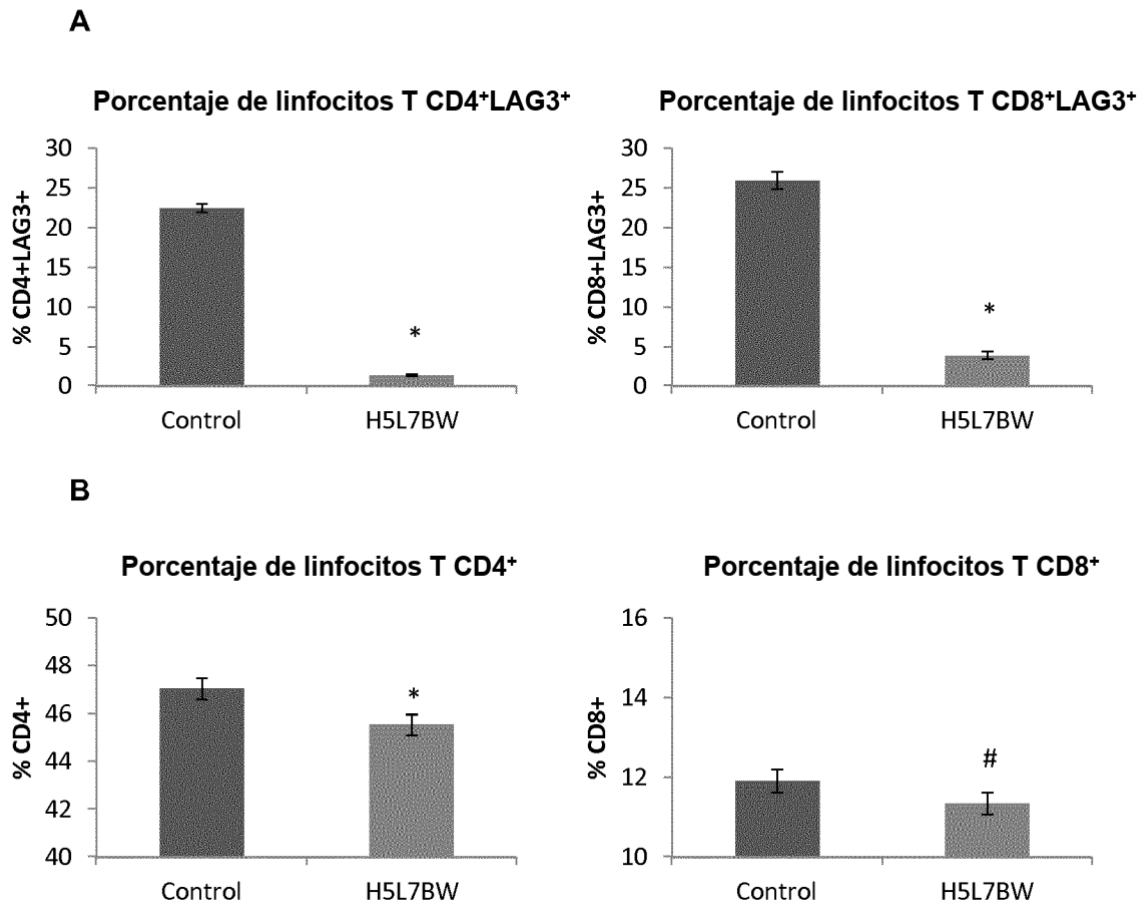


Figura 5

