

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 843 586**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2015 PCT/US2015/067012**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16106180**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2015 E 15823889 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2020 EP 3237447**

54 Título: **Anticuerpos dirigidos contra CSF1R para tratar la SVNP**

30 Prioridad:

22.12.2014 US 201462095297 P

18.05.2015 US 201562163251 P

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

19.07.2021

73 Titular/es:

FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC. (100.0%)

111 Oyster Point Boulevard

South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

SIKORSKI, ROBERT;

HAMBLETON, JULIE y

SANKAR, NILACANTAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 843 586 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos dirigidos contra CSF1R para tratar la SVNP

5 **Campo técnico**

Se proporcionan medios para tratar la sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP) con anticuerpos que se unen al receptor del factor 1 estimulante de colonias (CSF1R).

10 **Antecedentes**

El receptor del factor 1 estimulante de colonias (denominado en el presente documento CSF1R; también denominado en la técnica FMS, FIM2, C-FMS, receptor de M-CSF y CDI15) es un receptor transmembrana de un solo pase con un dominio extracelular N-terminal (ECD) y un dominio intracelular C-terminal con actividad tirosina cinasa. La unión del ligando de CSF1 o del ligando interleucina 34 (denominada en el presente documento como IL-34; Lin *et al.*, *Science* 320: 807-11 (2008)) a CSF1R causa la dimerización del receptor, la regulación positiva de la actividad tirosina cinasa de la proteína CSF1R, la fosforilación de los restos de tirosina de CSF1R y eventos de señalización posteriores. La activación de CSF1R por CSF1 o IL-34 da lugar al tráfico, la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de monocitos y macrófagos, así como otros linajes celulares monocíticos, tales como osteoclastos, células dendríticas y la microglía.

La sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP) es un tumor sólido de la cápsula sinovial con características tanto de inflamación reactiva como de proliferación neoplásica clonal, en la que se sobreexpresa el factor-1 estimulante de colonias (CSF1). En aproximadamente un 60 % de los pacientes de SVNP hay presencia de una traslocación común del gen *CSF1* (1p13) al promotor *COL6A3* (2q35). La translocación va acompañada de sobreexpresión de CSF1 en la cápsula sinovial. Asimismo, aproximadamente un 40 % de los pacientes de SVNP tienen sobreexpresión de CSF1 en ausencia de una translocación identificada de *CSF1*. La presencia constante de sobreexpresión de CSF1 en todos los casos de SVNP y de sinovitis reactiva sugiere tanto un papel importante para CSF1 en el espectro de patologías en la cápsula sinovial como de utilidad del uso como diana terapéutica de la interacción entre CSF1 y CSF1R. Véase West *et al.*, 2006, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 103: 690-695.

En la SVNP, hay presencia de sobreexpresión de CSF1 en una minoría de las células sinoviales, mientras que la mayoría del infiltrado celular expresa CSF1R pero no CSF1. Esto se ha caracterizado como un efecto de ambiente tumoral con expresión aberrante de CSF1 en las células tumorales, lo que da lugar a la acumulación anormal de células no neoplásicas que forman una masa.

La cirugía es el tratamiento de referencia para pacientes con SVNP localizada. Se producen recidivas en un 8-20 % de los pacientes y estas se tratan habitualmente mediante reintervención. El tumor tenosinovial de células gigantes de tipo difuso (TTCG/SVNP o SVNP/TTCGtd) tiende a reproducirse con mayor frecuencia (33-50 %) y tiene un desarrollo clínico mucho más agresivo. Con frecuencia, los pacientes presentan síntomas y requieren múltiples procedimientos quirúrgicos a lo largo de su vida. Para los pacientes con enfermedad no operable o con múltiples recidivas, el tratamiento sistémico usando inhibidores de CSF1R puede ayudar a retrasar o evitar los procedimientos quirúrgicos y mejorar los resultados funcionales. Véase Ravi *et al.*, 2011, *Am. J. Pathol.*, 179: 240-247.

Imatinib, un inhibidor no específico de CSF1R, se ha evaluado en pacientes con SVNP. Se incluyeron veintinueve pacientes de 12 instituciones en Europa, Australia y los Estados Unidos. La mediana de la edad fue de 41 años y el sitio de enfermedad más habitual fue la rodilla (n = 17; 59 %). Dos pacientes tenían enfermedad metastásica en pulmones y/o huesos. Cinco de los 27 pacientes evaluables mostraron remisiones completas (n=1) o parciales (n=4) según RECIST para una tasa de remisión general del 19 %. Veinte de los 27 pacientes (74 %) tenían enfermedad estable. Se observó mejora sintomática en 16 de 22 pacientes (73 %) que tenían síntomas evaluables. A pesar de la alta tasa de mejora en los síntomas y de un perfil de seguridad general favorable, 10 pacientes abandonaron el tratamiento a causa de toxicidad u otros motivos.

Como alternativa, se necesitan tratamientos menos tóxicos para la SVNP.

El documento WO 2009/112245 A1 divulga anticuerpos específicos para el CSF-1R, composiciones que comprenden dichos anticuerpos y métodos de tratamiento usando dichas composiciones.

60 **Sumario**

Se divulgan métodos para tratar un trastorno proliferativo que afecta a una articulación sinovial y/o a una vaina tendinosa en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un anticuerpo que se une a CSF1R. En algunas realizaciones de la divulgación, el trastorno proliferativo se selecciona entre sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP), tumor de células gigantes de la vaina tendinosa (TCGVT) y tumor de células gigantes tenosinovial (TCGT), tal como el tumor tenosinovial de células gigantes de tipo difuso (TCGTd). En algunas realizaciones de la divulgación, el trastorno es sinovitis vellonodular pigmentada/tumor tenosinovial de células gigantes de tipo difuso

(SVNP/TCGTtd). De acuerdo con la invención, se proporcionan medios, como se define en las reivindicaciones, para tratar la sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP) en un sujeto, mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un anticuerpo que se une a CSF1R.

5 En algunas realizaciones, el anticuerpo se administra una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes. En algunas realizaciones de la divulgación, el anticuerpo se administra a una dosis de al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 10, al menos 12, al menos 15, al menos 16, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50 o al menos 100 mg/kg. De acuerdo con la invención, el anticuerpo se administra a una dosis de 1, 2, 3 o 4 mg/kg.

10 En algunas realizaciones, se reduce el volumen tumoral de la SVNP en al menos un 30 % o al menos un 40 % o al menos un 50 % o al menos un 60 % o al menos un 70 % después de la administración de al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o al menos diez dosis del anticuerpo que se une a CSF1R. En algunas realizaciones, el volumen tumoral es volumen tumoral en una sola articulación. En algunas realizaciones, la articulación individual se selecciona entre una articulación de cadera y una articulación de rodilla. En algunas realizaciones, el volumen tumoral es el volumen tumoral total en todas las articulaciones afectadas por la SVNP. El sujeto experimenta una o más de una de las siguientes mejoras en los síntomas: (a) reducción del dolor articular, (b) un aumento del movimiento en una articulación y (c) un aumento en la capacidad funcional de una articulación, después de al menos una dosis del anticuerpo.

20 En algunas realizaciones, antes de la administración de la primera dosis del anticuerpo, el sujeto ha recibido un primer tratamiento seleccionado entre sinovectomía quirúrgica, radioterapia, sinovectomía con radioisótopos y reemplazo de la articulación. En algunas realizaciones, la SVNP ha recidivado o progresado después del primer tratamiento. En algunas realizaciones, el anticuerpo se administra antes de un tratamiento seleccionado entre sinovectomía quirúrgica, radioterapia, sinovectomía con radioisótopos y reemplazo de la articulación. En algunas realizaciones, el tumor no es operable. En algunas realizaciones, el sujeto no ha recibido un tratamiento previo con imatinib o nilotinib, mientras que en otras realizaciones, el sujeto ha recibido tratamiento previo con imatinib o nilotinib. En algunas realizaciones, el sujeto no ha recibido tratamiento previo con un inhibidor de CSF1R, mientras que en otras realizaciones, el sujeto ha recibido tratamiento previo con un inhibidor de CSF1R.

30 En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, la cadena pesada del anticuerpo y/o la cadena ligera del anticuerpo anti-CSF1R pueden tener la estructura descrita a continuación.

35 En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento y según los requisitos de las reivindicaciones, la cadena pesada del anticuerpo anti-CSF1R puede comprender una secuencia que es al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 9 y 39 a 41. En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento y según los requisitos de las reivindicaciones, la cadena ligera del anticuerpo anti-CSF1R puede comprender una secuencia que es al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 10, 46 y 47. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento y según los requisitos de las reivindicaciones, la cadena pesada del anticuerpo anti-CSF1R puede comprender una secuencia que es al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 9 y 39 a 41 y la cadena ligera del anticuerpo anti-CSF1R puede comprender una secuencia que es al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 10, 46 y 47.

50 En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento y según los requisitos de las reivindicaciones, el anticuerpo anti-CSF1R puede comprender: (a) una cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100% idéntica a la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 10; (b) una cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100% idéntica a la SEQ ID NO: 39 y una cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 46; (c) una cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100% idéntica a la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 46; (d) una cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 41 y una cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 46; (e) una cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100% idéntica a la SEQ ID NO: 39 y una cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 47; (f) una cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100% idéntica a la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 47; (g) una cadena pesada que comprende una secuencia que es al menos un 95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100% idéntica a la SEQ ID NO: 41 y una cadena ligera que comprende una secuencia que es al menos un

95 %, al menos un 97 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 47.

En una realización, el anticuerpo anti-CSF1R comprende una cadena pesada que comprende una CDR1 de cadena pesada (HC) que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 15, una CDR2 de HC que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 16 y una CDR3 de HC que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 17 y una cadena ligera que comprende una CDR1 de cadena ligera (LC) que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 18, una CDR2 de LC que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 19 y una CDR3 de LC que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 20.

En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede comprender: (a) una cadena pesada que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 53 y una cadena ligera que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 60; o (b) una cadena pesada que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 53 y una cadena ligera que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 61. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde el anticuerpo comprende: (a) una cadena pesada que consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 53 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 60; o (b) una cadena pesada que consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 53 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 61.

En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede ser un anticuerpo humanizado. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento y según los requisitos de las reivindicaciones, el anticuerpo anti-CSF1R puede ser uno de huAb1, huAb2, huAb3, huAb4, huAb5 y huAb6. (Véanse las figuras 1-2). En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede seleccionarse entre un Fab, un Fv, un scFv, un Fab' y un (Fab')₂. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede ser un anticuerpo quimérico. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede seleccionarse entre una IgA, una IgG y una IgD. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede ser una IgG. En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo puede ser una IgG1 o una IgG2.

En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede unirse a CSF1R humano y/o se une a CSF1R de macaco. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede bloquear la unión del ligando a CSF1R. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede bloquear la unión de CSF1 y/o IL-34 a CSF1R. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede bloquear la unión de tanto de CSF1 como de IL-34 a CSF1R. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede inhibir la fosforilación de ligandos inducida por CSF1R. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede inhibir la fosforilación de CSF1R inducida por CSF1 y/o IL-34. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede unirse a CSF1R humano con una afinidad (K_D) de menos de 1 nM. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-CSF1R puede inhibir las respuestas de proliferación y/o supervivencia de monocitos en presencia de CSF1 o IL-34.

Breve descripción de las figuras

Las **FIG. 1A-C** muestran un alineamiento de las regiones variables de cadena pesada para cada uno de los anticuerpos humanizados huAb1 a huAb16, como se analiza en el ejemplo 1. Los restos en caja son aminoácidos en la secuencia del aceptor humano que se cambiaron de nuevo al correspondiente resto de ratón.

Las **FIG. 2A-C** muestran un alineamiento de las regiones variables de cadena ligera para cada uno de los anticuerpos humanizados huAb1 a huAb16, como se analiza en el ejemplo 1. Los aminoácidos recuadrados son restos en la secuencia aceptor humana que se cambiaron de nuevo al correspondiente resto de ratón.

La **FIG. 3** muestra un diagrama esquemático del ensayo clínico resumido en los ejemplos 4 y 5 usando el anticuerpo huAb1, también conocido como FPA008.

Descripción detallada

La presente invención proporciona métodos para tratar la SVNP en un sujeto que comprende administrar un anticuerpo anti-CSF1R al sujeto.

Los encabezados de sección usados en el presente documento tienen fines únicamente organizativos y no deben considerarse como limitantes de la materia objeto descrita.

Definiciones

A menos que se definan de otra manera, los términos científicos y técnicos usados en relación con la presente invención tendrán los significados comúnmente entendidos por los expertos en la materia. Además, a no ser que el contexto requiera otra cosa, los términos en singular incluirán pluralidades y los términos en plural incluirán el singular.

Las técnicas ilustrativas usadas en relación con el ADN recombinante, la síntesis de oligonucleótidos, el cultivo y la transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección), las reacciones enzimáticas y las técnicas de purificación son conocidas en la técnica. Se describen muchas de estas técnicas y procedimientos, por ejemplo, en Sambrook *et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2.^a ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)), entre otros lugares. Asimismo, también se conocen en la técnica técnicas ilustrativas para síntesis químicas, análisis químicos, preparación, formulación y suministro farmacéutico y tratamiento de pacientes.

En la presente solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique otra cosa. En el contexto de una reivindicación dependiente múltiple, el uso de "o" hace referencia a más de una reivindicación dependiente o independiente anterior solamente como alternativa. Asimismo, los términos, tales como "elemento" o "componente" abarcan tanto elementos como componentes que comprenden una unidad y elementos y componentes que comprenden más de una subunidad, a menos que se indique específicamente otra cosa.

Como se utiliza de acuerdo con la presente divulgación, ha de entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

La expresión "**molécula de ácido nucleico**" y el término "**polinucleótido**" pueden usarse indistintamente y hacen referencia a un polímero de nucleótidos. Dichos polímeros de nucleótidos pueden contener nucleótidos naturales y/o no naturales e incluyen, pero sin limitación, ADN, ARN y PNA. "**Secuencia de ácido nucleico**" se refiere a la secuencia lineal de nucleótidos que comprende la molécula de ácido nucleico o el polinucleótido.

Los términos "**polipéptido**" y "**proteína**" se usan indistintamente para hacer referencia a un polímero de restos de aminoácido y no se limita a una longitud mínima. Dichos polímeros de restos de aminoácidos pueden contener restos de aminoácidos naturales o no naturales e incluyen, pero sin limitación, péptidos, oligopéptidos, dímeros, trímeros y multímeros de restos de aminoácidos. La definición abarca tanto proteínas de longitud completa como fragmentos de las mismas. Los términos también incluyen modificaciones posteriores a la expresión del polipéptido, por ejemplo, glucosilación, sialilación, acetilación, fosforilación y similares. Además, a efectos de la presente invención, un "polipéptido" se refiere a una proteína que incluye modificaciones, tales como eliminaciones, adiciones y sustituciones (generalmente de naturaleza conservativa), respecto de la secuencia nativa, siempre que la proteína mantenga la actividad deseada. Estas modificaciones pueden ser deliberadas, como mediante mutagénesis dirigida al sitio o pueden ser accidentales, tal como mediante mutaciones de hospedadores que producen las proteínas o errores debidos a la amplificación por la PCR.

El término "**CSF1R**" se refiere en el presente documento a CSF1R de longitud completa, lo que incluye el ECD aminoterminal, el dominio transmembrana y el dominio de tirosina cinasa intracelular, con o sin una secuencia líder aminoterminal. En algunas realizaciones, el CSF1R es un CSF1R humano que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o de SEQ ID NO: 2.

Con referencia a los anticuerpos anti-CSF1R, la expresión "**bloquea la unión de**" un ligando, tal como CSF1 y/o IL-34 y las variantes gramaticales de la misma, se usan para hacer referencia a la capacidad para inhibir la interacción entre CSF1R y un ligando de CSF1R, tal como CSF1 y/o IL-34. Dicha inhibición puede producirse mediante cualquier mecanismo, lo que incluye la interferencia directa con la unión al ligando, por ejemplo, a causa de sitios de unión solapantes en CSF1R y/o cambios conformacionales en CSF1R inducidos por el anticuerpo que alteran la afinidad por el ligando, etc. Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo citados como "funcionales" se caracterizan por que tienen dichas propiedades.

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que tiene al menos la región determinante de la complementariedad (CDR) 1, la CDR2 y la CDR3 de una cadena pesada y al menos la CDR1, la CDR2 y la CDR3 de una cadena ligera, en donde la molécula es capaz de unirse al antígeno. El término anticuerpo incluye, pero sin limitación, fragmentos que son capaces de unirse a antígenos, tales como Fv, Fv monocatenario (scFv), Fab, Fab' y (Fab')₂. El término anticuerpo también incluye, pero sin limitación, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y anticuerpos de diversas especies tales como ratón, ser humano, macaco, etc.

En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende al menos una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada y al menos una porción de una región constante de cadena pesada y al menos una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera y al menos una porción de una región constante de cadena ligera. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende dos cadenas pesadas, en donde cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada y al menos una porción de una región constante de cadena pesada y dos cadenas ligeras, en donde cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera y al menos una porción de una región constante de cadena ligera. Como se usa en el presente documento, un Fv monocatenario (scFv) o cualquier otro anticuerpo que comprende, por ejemplo, una sola cadena de polipéptido que comprende las seis CDR (tres CDR de cadena pesada y tres CDR de cadena ligera) se considera que tiene una cadena pesada y una cadena ligera. En algunas realizaciones de este tipo, la cadena pesada es la región del anticuerpo que comprende las tres CDR de cadena pesada y la cadena ligera es la región del anticuerpo que

comprende las tres CDR de cadena ligera.

La expresión "región variable de cadena pesada", como se usa en el presente documento, se refiere a una región que comprende la CDR1, la región marco (FR) 2, la CDR2, la FR3 y la CDR3 de cadena pesada. En algunas realizaciones, una región variable de cadena pesada también comprende al menos una parte de una FR1 y/o al menos una parte de una FR4. En algunas realizaciones, una CDR1 de cadena pesada corresponde a los residuos 26 a 35 de Kabat; una CDR2 de cadena pesada corresponde a los residuos 50 a 65 de Kabat; y una CDR3 de cadena pesada corresponde a los residuos 95 a 102 de Kabat. Véase, por ejemplo, Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (1987 y 1991, NIH, Bethesda, Md.); y la figura 1. En algunas realizaciones, una CDR1 de cadena pesada corresponde a los residuos 31 a 35 de Kabat; una CDR2 de cadena pesada corresponde a los residuos 50 a 65 de Kabat; y una CDR3 de cadena pesada corresponde a los residuos 95 a 102 de Kabat. Véase la cita anterior.

La expresión "**región constante de cadena pesada**", como se usa en el presente documento, se refiere a una región que comprende al menos tres dominios constantes de cadena pesada, C_{H1} , C_{H2} y C_{H3} . Las regiones constantes de cadena pesada ilustrativas no limitantes, incluyen γ , δ y α . Las regiones constantes de cadena pesada ilustrativas no limitantes también incluyen ϵ y μ . Cada región constante pesada corresponde a un isotipo de anticuerpo. Por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región constante γ es un anticuerpo IgG, un anticuerpo que comprende una región constante δ es un anticuerpo IgD, y un anticuerpo que comprende una región constante α es un anticuerpo IgA. Además, un anticuerpo que comprende una región constante μ es un anticuerpo IgM y un anticuerpo que comprende una región constante ϵ es un anticuerpo IgE. Ciertos isotipos pueden subdividirse adicionalmente en subclases. Por ejemplo, los anticuerpos IgG incluyen, pero sin limitación, anticuerpos IgG1 (que comprenden una región constante γ_1), IgG2 (que comprenden una región constante γ_2), IgG3 (que comprenden una región constante γ_3) e IgG4 (que comprenden una región constante γ_4); los anticuerpos IgA incluyen, pero sin limitación, los anticuerpos IgA1 (que comprenden una región constante α_1) e IgA2 (que comprenden una región constante α_2); y los anticuerpos IgG incluyen, pero sin limitación, IgM1 e IgM2.

En algunas realizaciones, una región constante de cadena pesada comprende una o más mutaciones (o sustituciones), adiciones o eliminaciones que confieren una característica deseada al anticuerpo. Una mutación ilustrativa no limitante es la mutación S241P en la región bisagra de IgG4 (entre los dominios constantes C_{H1} y C_{H2}), que altera el motivo CPSCP de IgG4 a CPPCP, que es similar al motivo correspondiente en IgG1. Esta mutación, en algunas realizaciones, da como resultado un anticuerpo IgG4 más estable. Véase, por ejemplo, Angal *et al.*, *Mol. Immunol.* 30: 105-108 (1993); Bloom *et al.*, *Prot. Sci.* 6: 407-415 (1997); Schuurman *et al.*, *Mol. Immunol.* 38: 1-8 (2001).

La expresión "**cadena pesada**", como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido que comprende al menos una región variable de cadena pesada, con o sin una secuencia líder. En algunas realizaciones, una cadena pesada comprende al menos una porción de una región constante de cadena pesada. La expresión "**cadena pesada de longitud completa**", como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido que comprende una región variable de cadena pesada y una región constante de cadena pesada, con o sin una secuencia líder.

La expresión "**región variable de cadena ligera**", como se usa en el presente documento, se refiere a una región que comprende la CDR1, la región marco (FR) 2, la CDR2, la FR3 y la CDR3 de cadena ligera. En algunas realizaciones, una región variable de cadena ligera también comprende una FR1 y/o una FR4. En algunas realizaciones, una CDR1 de cadena ligera corresponde a los restos 24 a 34 de Kabat; una CDR2 de cadena ligera corresponde a los restos 50 a 56 de Kabat; y una CDR3 de cadena ligera corresponde a los restos 89 a 97 de Kabat. Véase, por ejemplo, Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (1987 y 1991, NIH, Bethesda, Md.); y la figura 1.

La expresión "**región constante de cadena ligera**", como se usa en el presente documento, se refiere a una región que comprende un dominio constante de cadena ligera, C_L . Las regiones constantes de cadena ligera ilustrativas no limitantes incluyen λ y κ .

La expresión "**cadena ligera**", como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido que comprende al menos una región variable de cadena ligera, con o sin una secuencia líder. En algunas realizaciones, una cadena ligera comprende al menos una porción de una región constante de cadena ligera. La expresión "**cadena ligera de longitud completa**", como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido que comprende una región variable de cadena ligera y una región constante de cadena ligera, con o sin una secuencia líder.

Un "**anticuerpo quimérico**", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo que comprende al menos una región variable de una primera especie (Tal como ratón, rata, macaco, etc.) y al menos una región constante de una segunda especie (tal como ser humano, macaco, etc.). En algunas realizaciones, un anticuerpo quimérico comprende al menos una región variable de ratón y al menos una región constante humana. En algunas realizaciones, un anticuerpo quimérico comprende al menos una región variable de macaco y al menos una región constante humana. En algunas realizaciones, un anticuerpo quimérico comprende al menos una región variable de rata y al menos una región constante de ratón. En algunas realizaciones, todas las regiones variables de un anticuerpo quimérico son de una primera especie y todas las regiones constantes del anticuerpo quimérico son de una segunda especie.

Un "**anticuerpo humanizado**", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo en el que se ha reemplazado al menos un aminoácido en una región marco de una región variable no humana por el aminoácido correspondiente de una región variable humana. En algunas realizaciones, un anticuerpo humanizado comprende al menos una región constante humana o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, un anticuerpo humanizado es un Fab, un scFv, un (Fab')₂, etc.

Un "**anticuerpo con injerto de CDR**", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo humanizado en el que se han injertado las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de una primera especie (no humana) en las regiones marco (FR) de una segunda especie (humana).

Un "**anticuerpo humano**", como se usa en el presente documento, se refiere a anticuerpos producidos en seres humanos, anticuerpos producidos en animales no humanos que comprenden genes de inmunoglobulina humanos, tales como XenoMouse® y anticuerpos seleccionados utilizando métodos *in vitro*, tales como presentación en fagos, en donde el repertorio de anticuerpos se basa en secuencias de inmunoglobulinas humanas.

La expresión "**secuencia líder**" se refiere a una secuencia de restos de aminoácidos ubicada en el aminoterminal de un polipéptido que facilita la secreción de un polipéptido de una célula de mamífero. Una secuencia líder puede escindirse tras la exportación del polipéptido de la célula de mamífero, formando una proteína madura. Las secuencias líder pueden ser naturales o sintéticas y pueden ser heterólogas u homólogas a la proteína a la que están unidas. Las secuencias líder ilustrativas incluyen, pero sin limitación, secuencias líder de anticuerpos, tales como, por ejemplo, las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 3 y 4, que corresponden a secuencias líder de cadena ligera y pesada humana, respectivamente. Las secuencias líder ilustrativas no limitantes también incluyen secuencias líder de proteínas heterólogas. En algunas realizaciones, un anticuerpo carece de una secuencia líder. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende al menos una secuencia líder, que puede seleccionarse entre secuencias líder de anticuerpos nativos y secuencias líder heterólogas.

El término "**vector**" se usa para describir un polinucleótido que puede modificarse por ingeniería genética para que contenga uno o más polinucleótidos clonados que pueden propagarse en una célula hospedadora. Un vector puede incluir uno o más de los siguientes elementos: un origen de replicación, una o más secuencias reguladoras (tales como, por ejemplo, promotores y/o potenciadores) que regulan la expresión del polipéptido de interés y/o uno o más genes marcadores de selección (tales como, por ejemplo, genes de resistencia a antibióticos y genes que pueden usarse en ensayos colorimétricos, por ejemplo, β-galactosidasa). La expresión "**vector de expresión**" se refiere a un vector que se usa para expresar un polipéptido de interés en una célula hospedadora.

Una "célula hospedadora" se refiere a una célula que puede ser o ha sido receptora de un vector o un polinucleótido aislado. Las células hospedadoras pueden ser células procariotas o células eucariotas. Las células eucariotas ilustrativas incluyen células de mamífero, tales como células de primate o de animales no primates; células fúngicas, tales como levaduras; células vegetales; y células de insecto. Las células de mamífero ilustrativas no limitantes incluyen, pero sin limitación, células NSO, células PER.C6® (Crucell) y células 293 y CHO y sus derivados, tales como células 293-6E y DG44, respectivamente.

El término "**aislado**", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que se ha separado de al menos parte de los componentes con los que normalmente se encuentra en la naturaleza. Por ejemplo, se indica que un polipéptido está "aislado" cuando se separa de al menos algunos de los componentes de la célula en la que se produjo. Cuando un polipéptido se secreta por una célula tras su expresión, se considera "aislar" el polipéptido la separación física del sobrenadante que contiene el polipéptido de la célula que lo produjo. De manera similar, se denomina que un polipéptido está "aislado" cuando no forma parte del polinucleótido de mayor tamaño (tal como, por ejemplo, del ADN genómico o del ADN mitocondrial, en el caso de un polinucleótido de ADN) en el que se encuentra normalmente en la naturaleza o se separa de al menos algunos de los componentes de la célula en la que se produjo, por ejemplo, en el caso de un polinucleótido de ARN. Por tanto, un polinucleótido de ADN que está contenido en un vector dentro de una célula hospedadora puede considerarse "aislado" en tanto que el polinucleótido no se encuentre en dicho vector en la naturaleza.

La expresión "**nivel elevado**" significa un mayor nivel de una proteína en un tejido particular de un sujeto en relación con el mismo tejido en un control, tal como uno o más individuos que no padezcan SVNP u otra afección descrita en el presente documento. El nivel elevado puede ser el resultado de cualquier mecanismo, tal como aumento de la expresión, aumento de la estabilidad, aumento de la degradación, aumento de la secreción, aumento de la eliminación, etc., de la proteína.

El término "**reducir**" o "**reduce**" significa disminuir el nivel de una proteína en un tejido particular de un sujeto en al menos un 10 %. En algunas realizaciones, un agente, tal como un anticuerpo que se une a CSF1R, reduce el nivel de una proteína en un tejido particular de un sujeto en al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 % o al menos un 90 %. En algunas realizaciones, se reduce el nivel de una proteína en relación con el nivel de la proteína antes de la puesta en contacto con un agente, tal como un anticuerpo que se une a CSF1R.

El término "**resistente**", cuando se usa en el contexto de la resistencia a un agente terapéutico, significa una respuesta reducida o una ausencia de respuesta a una dosis estándar del agente terapéutico, en relación con la respuesta del sujeto a la dosis estándar del agente terapéutico en el pasado o en relación con la respuesta esperada de un sujeto similar con un trastorno similar a la dosis convencional del agente terapéutico. Por tanto, en algunas realizaciones, un sujeto puede ser resistente al agente terapéutico aunque no se haya administrado anteriormente el agente terapéutico o el sujeto puede desarrollar resistencia al agente terapéutico después de haber respondido al agente en una o más ocasiones anteriores.

Los términos "**sujeto**" y "**paciente**" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a un ser humano. En algunas realizaciones, también se proporcionan métodos de tratamiento de otros mamíferos, incluyendo, pero sin limitación, roedores, simios, félidos, cánidos, équidos, bóvidos, suidos, óvidos, cápridos, animales de laboratorio mamíferos, animales de granja mamíferos, animales de deporte mamíferos y mamíferos de compañía.

El término "**muestra**", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que se obtiene o procede de un sujeto que contiene una entidad celular y/o molecular de otro tipo que se va a caracterizar, cuantificar y/o identificar, por ejemplo, basándose en sus características físicas, bioquímicas, químicas y/o fisiológicas. Una muestra ilustrativa es una muestra de tejido.

La expresión "**muestra de tejido**" se refiere a una colección de células similares obtenidas de un tejido de un sujeto. La fuente de la muestra de tejido puede ser tejido sólido, tal como de un órgano fresco, congelado y/o preservado o una muestra de tejido o biopsia o aspirado; sangre o cualquier constituyente de la sangre; fluidos corporales, tales como fluido cefalorraquídeo, líquido amniótico, líquido peritoneal, líquido sinovial o fluido intersticial; células de cualquier momento durante la gestación o el desarrollo del sujeto. En algunas realizaciones, una muestra de tejido es una muestra de tejido de biopsia sinovial y/o una muestra de líquido sinovial. En algunas realizaciones, una muestra de tejido es una muestra de líquido sinovial. La muestra de tejido también puede ser células o líneas celulares primarias o cultivadas. Opcionalmente, la muestra de tejido se obtiene de un tejido/órgano enfermo. La muestra de tejido puede comprender compuestos que no están naturalmente mezclados con el tejido en la naturaleza, tal como conservantes, anticoagulantes, tampones, fijativos, nutrientes, antibióticos o similares. Una "muestra de control" o "tejido de control", como se usa en el presente documento, se refiere a una muestra, célula o tejido obtenido de una fuente que se sabe o se considera que no está afectada por la enfermedad para la que se está tratando al sujeto.

A efectos del presente documento, una "**sección**" de una muestra de tejido significa una parte o trozo de una muestra de tejido, tal como una fina sección de tejido o células cortada de una muestra de tejido sólida.

La expresión "**sinovitis vellonodular pigmentada**" o "**SVNP**", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección en la que se engrosa la cápsula sinovial y recrece en una o más articulaciones. La SVNP normalmente implica los tendones que soportan la articulación y/o se produce en un área de la articulación, mientras que la SVNP está más dispersa y puede implicar a toda la articulación. La SVNP difusa afecta normalmente a las grandes articulaciones, tales como las articulaciones de la cadera y/o la rodilla, mientras que la SVNP localizada (o nodular) se produce normalmente en articulaciones más pequeñas, tales como las de manos y pies. El crecimiento benigno (en ocasiones denominado tumor benigno) puede progresar, causando daño en el hueso adyacente y/o artritis. Los métodos para tratar la SVNP divulgados en la presente solicitud también pueden usarse en el tratamiento de otros trastornos proliferativos que pueden implicar las articulaciones sinoviales y las vainas tendinosas, tal como el tumor de células gigantes de la vaina tendinosa (TCGVT) y tumor de células gigantes tenosinovial (TCGT) tal como el tumor tenosinovial de células gigantes de tipo difuso (TCGTd).

Un agente "**antagoniza**" la actividad de un factor cuando el agente neutraliza, bloquea, inhibe, suprime, reduce y/o interfiere con la actividad del factor, incluyendo su unión a uno o más receptores cuando el factor es un ligando.

"**Tratamiento**", como se usa en el presente documento, se refiere tanto a un tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en donde el objetivo es prevenir o frenar (aminorar) la patología o el trastorno en cuestión. En determinadas realizaciones, el término "**tratamiento**" abarca cualquier administración o aplicación de un agente terapéutico para una enfermedad en un mamífero, incluyendo un ser humano e incluye inhibir o frenar la enfermedad o la progresión de la enfermedad; aliviar parcial o completamente la enfermedad, por ejemplo, provocando la regresión o restaurando o reparando una función perdida, ausente o defectuosa; estimulando un proceso ineficaz; o causando la estabilización de la enfermedad para que tenga una gravedad reducida. El término "**tratamiento**" también incluye reducir la gravedad de cualquier característica fenotípica y/o reducir la incidencia, el grado o la probabilidad de esa característica. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen el trastorno, así como aquellos propensos a tener el trastorno o aquellos en los que se va a prevenir el trastorno.

La expresión "**cantidad eficaz**" o "**cantidad terapéuticamente eficaz**" se refiere a una cantidad de un fármaco eficaz para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto. En determinadas realizaciones, una cantidad eficaz se refiere a una cantidad eficaz, a las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico o profiláctico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-CSF1R de la invención puede variar dependiendo de factores tales como la patología, la edad, el sexo y el peso del individuo y de la capacidad del

anticuerpo o de los anticuerpos para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz abarca una cantidad con la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de los uno o más anticuerpos se ve superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. En algunas realizaciones, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad del anticuerpo que es eficaz para tratar la SVNPN.

Una "**cantidad profilácticamente eficaz**" se refiere a una cantidad eficaz, a las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Normalmente, pero no necesariamente, dado que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes de o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz puede ser menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

La administración "**en combinación con**" uno o más agentes terapéuticos adicionales incluye la administración simultánea (concurrente) y consecutiva (secuencial) en cualquier orden.

Un "**portador farmacéuticamente aceptable**" se refiere a un sólido, semisólido o carga, diluyente, material de encapsulación, adyuvante de formulación o portador líquido no tóxico convencional en la técnica para su uso con un agente terapéutico que de manera conjunta comprende una "**composición farmacéutica**" para su administración a un sujeto. Un portador farmacéuticamente aceptable es no tóxico para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas y es compatible con otros ingredientes de la formulación. El portador farmacéuticamente aceptable es adecuado para la formulación empleada. Por ejemplo, si el agente terapéutico se administra por vía oral, el vehículo puede ser una cápsula de gel. Si el agente terapéutico se administra por vía subcutánea, lo ideal es que el portador no sea irritante para la piel y que no provoque reacción en el sitio de inyección.

Anticuerpos anti-CSF1R

Los anticuerpos anti-CSF1R incluyen, pero sin limitación, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, anticuerpos de ratón, anticuerpos humanos y anticuerpos que comprenden las CDR de cadena pesada y/o cadena ligera analizados en el presente documento.

Anticuerpos humanizados ilustrativos

En algunas realizaciones, se proporcionan anticuerpos humanizados que se unen a CSF1R. Los anticuerpos humanizados son útiles como moléculas terapéuticas, ya que los anticuerpos humanizados reducen o eliminan la respuesta inmunitaria humana a los anticuerpos no humanos (tales como la respuesta de anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA)), que puede dar como resultado una respuesta inmunitaria contra un anticuerpo terapéutico y una eficacia reducida del agente terapéutico.

Dependiendo de las necesidades de las reivindicaciones, los anticuerpos humanizados ilustrativos no limitantes incluyen de huAb1 a huAb6, descritos en el presente documento. Los anticuerpos humanizados ilustrativos no limitantes, también incluyen anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada de un anticuerpo seleccionado de huAb1 a huAb6 y/o una región variable de cadena ligera de un anticuerpo seleccionado de huAb1 a huAb6. Los anticuerpos humanizados ilustrativos no limitantes incluyen anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada seleccionada entre las SEQ ID NO: 39 a 41 y/o una región variable de cadena ligera seleccionada entre las SEQ ID NO: 46 y 47.

De acuerdo con la invención, un anticuerpo humanizado anti-CSF1R comprende la CDR1, la CDR2 y la CDR3 de cadena pesada y la CDR1, la CDR2 y la CDR3 de cadena pesada del anticuerpo 0301. Es decir, los anticuerpos humanizados anti-CSF1R comprenden el conjunto de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de las SEQ ID NO: 15, 16 y 17 y el conjunto de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de las SEQ ID NO: 18, 19 y 20.

Los anticuerpos humanizados anti-CSF1R ilustrativos no limitantes de la divulgación incluyen anticuerpos que comprenden los conjuntos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera en la tabla 1 (se muestran las SEQ ID NO; para información acerca de las secuencias, véase la tabla 8). Cada fila de la tabla 1 muestra la CDR1, la CDR2 y la CDR3 de cadena pesada y la CDR1, la CDR2 y la CDR3 de cadena ligera de un anticuerpo ilustrativo.

Tabla 1: CDR de cadena pesada y de cadena ligera

Ab	Cadena pesada			Cadena ligera		
	SEQ ID de CDR1	SEQ ID de CDR2	SEQ ID de CDR3	SEQ ID de CDR1	SEQ ID de CDR2	SEQ ID de CDR3
0301	15	16	17	18	19	20
0302	21	22	23	24	25	26
0311	27	28	29	30	31	32

Anticuerpos humanizados ilustrativos adicionales

En algunas realizaciones y dependiendo de las necesidades de las reivindicaciones, un anticuerpo humanizado anti-

CSF1R comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 9 y 39 a 41 y en donde el anticuerpo se une a CSF1R. En algunas realizaciones y dependiendo de las necesidades de las reivindicaciones, un anticuerpo humanizado anti-CSF1R comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 10, 46 y 47, en donde el anticuerpo se une a CSF1R. En algunas realizaciones y dependiendo de las necesidades de las reivindicaciones, un anticuerpo humanizado anti-CSF1R comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 9 y 39 a 41; y una cadena ligera que comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 10, 46 y 47; en donde el anticuerpo se une a CSF1R.

Como se usa en el presente documento, puede determinarse si un polipéptido concreto es, por ejemplo, al menos un 95 % idéntico a una secuencia de aminoácidos usando, por ejemplo, un programa informático. Cuando se determina si una secuencia particular es, por ejemplo, un 95% idéntica a una secuencia de referencia, el porcentaje de identidad se calcula sobre la longitud total de la secuencia de aminoácidos de referencia.

En algunas realizaciones de la divulgación, un anticuerpo humanizado anti-CSF1R comprende al menos una de las CDR analizadas en el presente documento. Es decir, en algunas realizaciones de la divulgación, un anticuerpo humanizado anti-CSF1R comprende al menos una CDR seleccionada entre una CDR1 de cadena pesada analizada en el presente documento, una CDR2 de cadena pesada analizada en el presente documento, una CDR3 de cadena pesada analizada en el presente documento, una CDR1 de cadena ligera analizada en el presente documento, una CDR2 de cadena ligera analizada en el presente documento y una CDR3 de cadena ligera analizada en el presente documento. Además, en algunas realizaciones de la divulgación, un anticuerpo humanizado anti-CSF1R comprende al menos una CDR mutada basada en una CDR analizada en el presente documento, en donde la CDR mutada comprende 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos en relación con la CDR analizada en el presente documento. En algunas realizaciones de la divulgación, una o más de las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas. Un experto en la materia puede seleccionar una o más sustituciones de aminoácidos conservativas adecuadas para una secuencia de CDR particular, en donde no se prevé que las sustituciones de aminoácidos conservativas adecuadas alteren significativamente las propiedades de unión del anticuerpo que comprende la CDR mutada.

Los anticuerpos humanizados anti-CSF1R ilustrativos de la divulgación también incluyen anticuerpos que compiten por la unión a CSF1R con un anticuerpo descrito en el presente documento. Por tanto, en algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un anticuerpo humanizado anti-CSF1R que compite por la unión a CSF1R con un anticuerpo seleccionado entre los Fab 0301, 0302 y 0311; y versiones de anticuerpos bivalentes (es decir, que tienen dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras) de estos Fab.

Regiones constantes ilustrativas de anticuerpos humanizados

En algunas realizaciones, un anticuerpo humanizado descrito en el presente documento comprende una o más regiones constantes humanas. En algunas realizaciones, la región constante de la cadena pesada humana es de un isotipo seleccionado entre IgA, IgG e IgD. En algunas realizaciones, la región constante de cadena ligera humana es de un isotipo seleccionado entre κ y λ . En algunas realizaciones, un anticuerpo humanizado descrito en el presente documento comprende una región constante de IgG humana. En algunas realizaciones, un anticuerpo humanizado descrito en el presente documento comprende una región constante de cadena pesada de IgG4 humana. En algunas realizaciones de este tipo, un anticuerpo humanizado descrito en el presente documento comprende una mutación S241P en la región constante de IgG4 humana. En algunas realizaciones, un anticuerpo humanizado descrito en el presente documento comprende una región constante de IgG4 humana y una cadena ligera κ humana.

La elección de la región constante de la cadena pesada puede determinar si un anticuerpo tendrá o no función efectora *in vivo*. Dicha función efectora, en algunas realizaciones, incluye citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) y puede dar como resultado la muerte de la célula a la que se une el anticuerpo. En algunos métodos de tratamiento, incluyendo métodos para tratar algunos tumores, puede ser deseable la muerte celular, por ejemplo, cuando el anticuerpo se une a una célula que ayuda al mantenimiento o crecimiento del tumor. Las células ilustrativas que pueden ayudar al mantenimiento o crecimiento de un tumor incluyen, pero sin limitación, células de por sí tumorales, células que ayudan en el reclutamiento de la vasculatura en el tumor y células que proporcionan ligandos, factores de crecimiento o contrarreceptores que facilitan o promueven el crecimiento tumoral o la supervivencia tumoral. En algunas realizaciones, cuando es deseable la función efectora, se selecciona un anticuerpo anti-CSF1R que comprende una cadena pesada de IgG1 humana o una cadena pesada de IgG3 humana.

En algunos métodos de tratamiento, la función efectora puede no ser deseable. Por ejemplo, en algunas realizaciones, puede ser deseable que los anticuerpos usados en el tratamiento de la SVNP no tengan función efectora. Por consiguiente, en algunas realizaciones, se usa un anticuerpo anti-CSF1R que carece de una función efectora significativa en el tratamiento de la SVNP. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R para el tratamiento de la SVNP comprende una región constante de IgG4 o IgG2 humana. En algunas realizaciones, una región constante de IgG4 comprende una mutación S241P.

Un anticuerpo puede humanizarse mediante cualquier método. Los métodos ilustrativos no limitantes de humanización incluyen los métodos descritos, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.530.101; 5.585.089; 5.693.761; 5.693.762; 6.180.370; Jones *et al.*, *Nature* 321: 522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332: 323-27 (1988); Verhoeyen *et al.*, *Science* 239: 1534-36 (1988); y la publicación de los Estados Unidos n.º US 2009/0136500.

Como se ha indicado anteriormente, un anticuerpo humanizado es un anticuerpo en el que se ha reemplazado al menos un aminoácido en una región marco de una región variable no humana con el aminoácido de la ubicación correspondiente en una región marco humana. En algunas realizaciones, se reemplazan al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 15 o al menos 20 aminoácidos en las regiones marco de una región variable no humana con un aminoácido de una o más ubicaciones correspondientes en una o más regiones marco humanas.

En algunas realizaciones, algunos de los aminoácidos humanos correspondientes utilizados para la sustitución provienen de las regiones marco de diferentes genes de inmunoglobulinas humanas. Es decir, en algunas realizaciones de este tipo, pueden reemplazarse uno o más de los aminoácidos no humanos con los aminoácidos correspondientes de una región marco humana de un primer anticuerpo humano o codificarse por un primer gen de inmunoglobulina humana, pueden reemplazarse uno o más de los aminoácidos no humanos con los aminoácidos correspondientes de una región marco humana de un segundo anticuerpo humano o codificarse por un segundo gen de inmunoglobulina humana, pueden reemplazarse uno o más de los aminoácidos no humanos con los aminoácidos correspondientes de una región marco humana de un tercer anticuerpo humano o codificarse por un tercer gen de inmunoglobulina humana, etc. Además, en algunas realizaciones, no es necesario que todos los aminoácidos humanos correspondientes que se usen para la sustitución en una sola región marco, por ejemplo, FR2, procedan de la misma región marco humana. En algunas realizaciones, sin embargo, todos los aminoácidos humanos correspondientes que se utilizan para la sustitución proceden del mismo anticuerpo humano o están codificados por el mismo gen de inmunoglobulina humana.

En algunas realizaciones, un anticuerpo se humaniza reemplazando una o más regiones marco completas con las regiones marco humanas correspondientes. En algunas realizaciones, se selecciona una región marco humana que tiene el mayor nivel de homología con la región marco no humana que se está reemplazando. En algunas realizaciones, un anticuerpo humanizado de este tipo es un anticuerpo con injerto de CDR.

En algunas realizaciones, después del injerto de las CDR, uno o más aminoácidos de la región marco se cambian de nuevo al aminoácido correspondiente en la región marco de ratón. Dichas "retromutaciones" se efectúan, en algunas realizaciones, para retener uno o más aminoácidos de la región marco de ratón que parecen contribuir a la estructura de una o más de las CDR y/o que pueden estar involucrados en los contactos con antígenos y/o parecen estar involucrados en la integridad estructural general del anticuerpo. En algunas realizaciones, se efectúan diez o menos, nueve o menos, ocho o menos, siete o menos, seis o menos, cinco o menos, cuatro o menos, tres o menos, dos o menos, una o cero retromutaciones en las regiones marco de un anticuerpo después del injerto de las CDR.

En algunas realizaciones, el anticuerpo humanizado también comprende una región constante de cadena pesada humana y/o una región constante de cadena ligera humana.

Anticuerpos quiméricos ilustrativos

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R es un anticuerpo quimérico. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R comprende al menos una región variable no humana y al menos una región constante humana. En algunas realizaciones de este tipo, todas las regiones variables de un anticuerpo anti-CSF1R son regiones variables no humanas y todas las regiones constantes de un anticuerpo anti-CSF1R son regiones constantes humanas. En algunas realizaciones, una o más regiones variables de un anticuerpo quimérico son regiones variables de ratón. La región constante humana de un anticuerpo quimérico no necesita ser del mismo isotipo que la región constante no humana, en caso de que las hubiera, que reemplaza. Se analizan anticuerpos quiméricos, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos n.º 4.816.567; y en Morrison *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-55 (1984).

Los anticuerpos quiméricos ilustrativos incluyen anticuerpos quiméricos que comprenden las regiones variables de cadena pesada y/o ligera del anticuerpo 0301. Los anticuerpos quiméricos ilustrativos no limitantes adicionales incluyen anticuerpos quiméricos que comprenden la CDR1, la CDR2 y la CDR3 de cadena pesada y la CDR1, la CDR2 y la CDR3 de cadena ligera del anticuerpo 0301.

Un anticuerpo quimérico anti-CSF1R ilustrativo no limitante de la invención incluye un anticuerpo que comprende el siguiente par de regiones variables de cadena pesada y ligera: las SEQ ID NO: 9 y 10.

5 Los anticuerpos anti-CSF1R ilustrativos no limitantes de la divulgación incluyen anticuerpos que comprenden un conjunto de otras CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y otras CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera mostradas anteriormente en la tabla 1.

Anticuerpos quiméricos ilustrativos adicionales

10 En algunas realizaciones y dependiendo de las necesidades de las reivindicaciones, un anticuerpo anti-CSF1R quimérico comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 9 y 39 a 41, en donde el anticuerpo se une a CSF1R. En algunas realizaciones y dependiendo de las necesidades de las reivindicaciones, un anticuerpo anti-CSF1R quimérico comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 10, 46 y 47, en donde el anticuerpo se une a CSF1R. En algunas realizaciones y dependiendo de las necesidades de las reivindicaciones, un anticuerpo anti-CSF1R quimérico comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 9 y 39 a 41; y una cadena ligera que comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 10, 46 y 47; en donde el anticuerpo se une a CSF1R.

30 Los anticuerpos anti-CSF1R quiméricos ilustrativos también incluyen anticuerpos quiméricos que compiten por la unión a CSF1R con un anticuerpo descrito en el presente documento. Por tanto, en algunas realizaciones y dependiendo de las necesidades de las reivindicaciones, se proporciona un anticuerpo quimérico anti-CSF1R que compite por la unión a CSF1R con un anticuerpo seleccionado entre el Fab 0301; y versiones de anticuerpos bivalentes (es decir, que tienen dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras) de este Fab.

Regiones constantes ilustrativas de anticuerpos quiméricos

35 En algunas realizaciones, un anticuerpo quimérico descrito en el presente documento comprende una o más regiones constantes humanas. En algunas realizaciones, la región constante de la cadena pesada humana es de un isotipo seleccionado entre IgA, IgG e IgD. En algunas realizaciones, la región constante de cadena ligera humana es de un isotipo seleccionado entre κ y λ . En algunas realizaciones, un anticuerpo quimérico descrito en el presente documento comprende una región constante de IgG humana. En algunas realizaciones, un anticuerpo quimérico descrito en el presente documento comprende una región constante de cadena pesada de IgG4 humana. En algunas realizaciones de este tipo, un anticuerpo quimérico descrito en el presente documento comprende una mutación S241P en la región constante de IgG4 humana. En algunas realizaciones, un anticuerpo quimérico descrito en el presente documento comprende una región constante de IgG4 humana y una cadena ligera κ humana.

45 Como se ha indicado anteriormente, si la función efectora es o no deseable puede depender del método particular de tratamiento previsto para un anticuerpo. Por tanto, en algunas realizaciones, cuando es deseable la función efectora, se selecciona un anticuerpo anti-CSF1R quimérico que comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana o una región constante de cadena pesada de IgG3 humana. En algunas realizaciones, cuando no es deseable la función efectora, se selecciona un anticuerpo quimérico anti-CSF1R que comprende una región constante de cadena pesada de IgG4 o IgG2 humana.

Anticuerpos humanos ilustrativos

55 Los anticuerpos humanos pueden prepararse mediante cualquier método adecuado. Los métodos ilustrativos no limitantes de la divulgación incluyen producir anticuerpos humanos en ratones transgénicos que comprenden loci de inmunoglobulina humana. Véase, por ejemplo, Jakobovits *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551-55 (1993); Jakobovits *et al.*, *Nature* 362: 255-8 (1993); Lonberg *et al.*, *Nature* 368: 856-9 (1994); y las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.545.807; 6.713.610; 6.673.986; 6.162.963; 5.545.807; 6.300.129; 6.255.458; 5.877.397; 5.874.299; y 5.545.806.

65 Los métodos ilustrativos no limitantes de la divulgación también incluyen producir anticuerpos humanos usando bibliotecas de presentación en fagos. Véase, por ejemplo, Hoogenboom *et al.*, *J. Mol. Biol.* 227: 381-8 (1992); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222: 581-97 (1991); y la publicación PCT N.º WO 99/10494.

En algunas realizaciones de la divulgación, un anticuerpo anti-CSF1R humano se une a un polipéptido que tiene la

5 secuencia de SEQ ID NO: 1. Los anticuerpos humanos anti-CSF1R ilustrativos de la divulgación también incluyen anticuerpos que compiten por la unión a CSF1R con un anticuerpo descrito en el presente documento. Por tanto, en algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un anticuerpo anti-CSF1R humano que compite por la unión a CSF1R con un anticuerpo seleccionado entre los Fab 0301, 0302 y 0311 y versiones de anticuerpos bivalentes (es decir, que tienen dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras) de estos Fab.

10 En algunas realizaciones de la divulgación, un anticuerpo anti-CSF1R humano comprende una o más regiones constantes humanas. En algunas realizaciones de la divulgación, la región constante de la cadena pesada humana es de un isotipo seleccionado entre IgA, IgG e IgD. En algunas realizaciones de la divulgación, la región constante de cadena ligera humana es de un isotipo seleccionado entre κ y λ . En algunas realizaciones de la divulgación, un anticuerpo humano descrito en el presente documento comprende una región constante de IgG humana. En algunas realizaciones de la divulgación, un anticuerpo humano descrito en el presente documento comprende una región constante de cadena pesada de IgG4 humana. En algunas realizaciones de este tipo de la divulgación, un anticuerpo humano descrito en el presente documento comprende una mutación S241P en la región constante de IgG4 humana.

15 En algunas realizaciones de la divulgación, un anticuerpo humano descrito en el presente documento comprende una región constante de IgG4 humana y una cadena ligera κ humana.

20 En algunas realizaciones de la divulgación, cuando es deseable la función efectora, se selecciona un anticuerpo anti-CSF1R humano que comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana o una región constante de cadena pesada de IgG3 humana. En algunas realizaciones de la divulgación, cuando no es deseable la función efectora, se selecciona un anticuerpo anti-CSF1R humano que comprende una región constante de cadena pesada de IgG4 o IgG2 humanas.

25 Anticuerpos anti-CSF1R ilustrativos adicionales

Los anticuerpos anti-CSF1R ilustrativos también incluyen, pero sin limitación, anticuerpos de ratón, humanizados, humanos, quiméricos y modificados por ingeniería genética. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R comprende una región variable de cadena pesada descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R comprende una región variable de cadena ligera descrita en el presente documento.

30 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CSF1R comprende una región variable de cadena pesada descrita en el presente documento y una región variable de cadena ligera descrita en el presente documento. De acuerdo con la invención, un anticuerpo anti-CSF1R comprende la CDR1, la CDR2 y la CDR3 de cadena pesada y la CDR1, la CDR2 y la CDR3 de cadena ligera como se especifica en las reivindicaciones.

35 En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R comprende una región variable del anticuerpo Fab 0301. Los anticuerpos anti-CSF1R ilustrativos no limitantes también incluyen anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada de un anticuerpo seleccionado entre los anticuerpos humanizados huAb1 a huAb6. Los anticuerpos anti-CSF1R ilustrativos no limitantes también incluyen anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 9 y 39 a 41.

40 En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R comprende una región variable de cadena ligera del anticuerpo Fab 0301. Los anticuerpos anti-CSF1R ilustrativos no limitantes también incluyen anticuerpos que comprenden una región variable de cadena ligera de un anticuerpo seleccionado entre los anticuerpos humanizados huAb1 a huAb6. Los anticuerpos anti-CSF1R ilustrativos no limitantes incluyen anticuerpos que comprenden una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 10, 46 y 47.

45 En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera del anticuerpo Fab 0301. Los anticuerpos anti-CSF1R ilustrativos no limitantes también incluyen anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera de un anticuerpo seleccionado entre los anticuerpos humanizados huAb1 a huAb6. Los anticuerpos anti-CSF1R ilustrativos no limitantes incluyen anticuerpos que comprenden el siguiente par de regiones variables de cadena pesada y ligera: las SEQ ID NO: 9 y 10. Los anticuerpos anti-CSF1R ilustrativos no limitantes también incluyen anticuerpos que comprenden el siguiente par de cadenas pesadas y ligeras: las SEQ ID NO: 33 y 34.

50 Un anticuerpo anti-CSF1R comprende la CDR1, la CDR2 y la CDR3 de cadena pesada y la CDR1, la CDR2 y la CDR3 de cadena ligera del anticuerpo Fab 0301 mostrado anteriormente en la tabla 1.

55 *Anticuerpos ilustrativos adicionales*

60 En algunas realizaciones y dependiendo de las necesidades de las reivindicaciones, un anticuerpo anti-CSF1R comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 9, 39 a 41, en donde el anticuerpo se une a CSF1R. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos

un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 10, 46 y 47, en donde el anticuerpo se une a CSF1R. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 9 y 39 a 41; y una cadena ligera que comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 10, 46 y 47; en donde el anticuerpo se une a CSF1R.

Los anticuerpos anti-CSF1R ilustrativos también incluyen anticuerpos que compiten por la unión a CSF1R con un anticuerpo descrito en el presente documento. Por tanto, en algunas realizaciones y dependiendo de las necesidades de las reivindicaciones, se proporciona un anticuerpo anti-CSF1R que compite por la unión a CSF1R con el anticuerpo Fab 0301 y versiones de anticuerpos bivalentes (es decir, que tienen dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras) de este Fab.

Regiones constantes de anticuerpos ilustrativos

En algunas realizaciones, un anticuerpo descrito en el presente documento comprende una o más regiones constantes humanas. En algunas realizaciones, la región constante de la cadena pesada humana es de un isotipo seleccionado entre IgA, IgG e IgD. En algunas realizaciones, la región constante de cadena ligera humana es de un isotipo seleccionado entre κ y λ . En algunas realizaciones, un anticuerpo descrito en el presente documento comprende una región constante de IgG humana. En algunas realizaciones, un anticuerpo descrito en el presente documento comprende una región constante de cadena pesada de IgG4 humana. En algunas realizaciones de este tipo, un anticuerpo descrito en el presente documento comprende una mutación S241P en la región constante de IgG4 humana. En algunas realizaciones, un anticuerpo descrito en el presente documento comprende una región constante de IgG4 humana y una cadena ligera κ humana.

Como se ha indicado anteriormente, si la función efectora es o no deseable puede depender del método particular de tratamiento previsto para un anticuerpo. Por tanto, en algunas realizaciones, cuando es deseable la función efectora, se selecciona un anticuerpo anti-CSF1R que comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana o una región constante de cadena pesada de IgG3 humana. En algunas realizaciones, cuando no es deseable la función efectora, se selecciona un anticuerpo anti-CSF1R que comprende una región constante de cadena pesada de IgG4 o IgG2 humana.

Regiones variables de cadena pesada de anti-CSF1R ilustrativas

En algunas realizaciones, se proporcionan regiones variables de cadena pesada de anticuerpo anti-CSF1R. En algunas realizaciones, una región variable de cadena pesada de anticuerpo anti-CSF1R es una región variable de ratón, una región variable humana o una región variable humanizada.

Una región variable de cadena pesada de anticuerpo anti-CSF1R comprende una CDR1, FR2, CDR2, FR3 y CDR3 de cadena pesada. En algunas realizaciones, una región variable de cadena pesada de anticuerpo anti-CSF1R comprende además una FR1 y/o FR4 de cadena pesada. Las regiones variables de cadena pesada ilustrativas no limitantes incluyen, pero sin limitación, regiones variables de cadena pesada que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las SEQ ID NO: 9 y 39 a 41.

En algunas realizaciones y dependiendo de las necesidades de las reivindicaciones, una cadena pesada de anticuerpo anti-CSF1R comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 9 y 39 a 41, en donde la cadena pesada, junto con una cadena ligera, es capaz de formar un anticuerpo que se une a CSF1R.

En algunas realizaciones, una cadena pesada comprende una región constante de cadena pesada. En algunas realizaciones, una cadena pesada comprende una región constante de cadena pesada humana. En algunas realizaciones, la región constante de la cadena pesada humana es de un isotipo seleccionado entre IgA, IgG e IgD. En algunas realizaciones, la región constante de la cadena pesada humana es una región constante de IgG. En algunas realizaciones, una cadena pesada comprende una región constante de cadena pesada de IgG4 humana. En algunas realizaciones de este tipo, la región constante de cadena pesada de IgG4 humana comprende una mutación S241P.

En algunas realizaciones, cuando es deseable la función efectora, una cadena pesada comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 o IgG3 humana. En algunas realizaciones, cuando la función efectora es menos deseable, una cadena pesada comprende una región constante de cadena pesada de IgG4 o IgG2 humana.

Regiones variables de cadena ligera de anti-CSF1R ilustrativas

En algunas realizaciones, se proporcionan regiones variables de cadena ligera de anticuerpo anti-CSF1R. En algunas realizaciones, una región variable de cadena ligera de anticuerpo anti-CSF1R es una región variable de ratón, una región variable humana o una región variable humanizada.

5 Una región variable de cadena ligera de anticuerpo anti-CSF1R comprende una CDR1, FR2, CDR2, FR3 y CDR3 de cadena ligera. En algunas realizaciones, una región variable de cadena ligera de anticuerpo anti-CSF1R comprende además una FR1 y/o FR4 de cadena ligera. Las regiones variables de cadena ligera ilustrativas no limitantes incluyen regiones variables de cadena ligera que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las SEQ ID NO: 10, 46 y 47.

En algunas realizaciones y dependiendo de las necesidades de las reivindicaciones, una cadena ligera de anticuerpo anti-CSF1R comprende una secuencia de región variable que es al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 10, 46 y 47, en donde la cadena ligera, junto con una cadena pesada, es capaz de formar un anticuerpo que se une a CSF1R.

En algunas realizaciones, una cadena ligera comprende una región constante de cadena ligera humana. En algunas realizaciones, una región constante de la cadena ligera humana se selecciona de entre una región constante de la cadena ligera κ humana y λ humana.

Moléculas de unión a CSF1R adicionales ilustrativas

En algunas realizaciones de la divulgación, se proporcionan moléculas adicionales que se unen a CSF1R. Dichas moléculas incluyen, pero sin limitación, armazones no canónicos, tales como anticálina, adnectina, repeticiones de anquirina, etc. Véase, por ejemplo, Hosse *et al.*, *Prot. Sci.* 15:14 (2006); Fiedler, M. y Skerra, A., "Non-Antibody Scaffolds", págs. 467-499 en *Handbook of Therapeutic Antibodies*, Dubel, S., ed., Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2007.

Propiedades ilustrativas de los anticuerpos anti-CSF1R

En algunas realizaciones, un anticuerpo que tiene una estructura descrita anteriormente se une a CSF1R con una afinidad de unión (K_D) de menos de 1 nM, bloquea la unión de CSF1 y/o IL-34 a CSF1R e inhibe la fosforilación de CSF1R inducida por CSF1 y/o IL-34.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R se une al dominio extracelular de CSF1R (CSF1R-ECD). En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R tiene una afinidad de unión (K_D) por CSF1R de menos de 1 nM, menos de 0,5 nM, menos de 0,1 nM o menos de 0,05 nM. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R tiene una K_D de entre 0,01 y 1 nM, entre 0,01 y 0,5 nM, entre 0,01 y 0,1 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM o entre 0,02 nM y 0,05 nM.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R bloquea la unión del ligando a CSF1R. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R bloquea la unión de CSF1 a CSF1R. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R bloquea la unión de IL-34 a CSF1R. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R bloquea la unión tanto de CSF1 como de IL-34 a CSF1R. En algunas realizaciones, un anticuerpo que bloquea la unión del ligando se une al dominio extracelular de CSF1R. En algunas realizaciones, un anticuerpo bloquea la unión de ligando a CSF1R cuando reduce la cantidad de unión detectable de un ligando a CSF1R en al menos un 50 %, usando el ensayo descrito, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 8.206.715 B2, ejemplo 7. En algunas realizaciones, un anticuerpo reduce la cantidad de unión detectable de un ligando a CSF1R en al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 % o al menos un 90 %. En algunas realizaciones de este tipo, se dice que el anticuerpo bloquea la unión del ligando en al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, etc.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R inhibe la fosforilación de CSF1R inducida por ligando. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R inhibe la fosforilación de CSF1R inducida por CSF1. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R inhibe la fosforilación de CSF1R inducida por IL-34. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CSF1R inhibe la fosforilación de CSF1R inducida tanto por CSF1 como por IL-34. En algunas realizaciones, se considera que un anticuerpo "inhibe la fosforilación de CSF1R inducida por ligando" cuando reduce la cantidad de fosforilación detectable de CSF1R inducida por ligando en al menos un 50 %, usando el ensayo descrito, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 8.206.715 B2, ejemplo 6. En algunas realizaciones, un anticuerpo reduce la cantidad de detectable de fosforilación de CSF1R inducida por ligando en al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 % o al menos un 90 %. En algunas realizaciones de este tipo, se dice que el anticuerpo inhibe la fosforilación de CSF1R inducida por ligando en al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, etc.

En algunas realizaciones, un anticuerpo inhibe las respuestas de proliferación y/o supervivencia de monocitos en presencia de CSF1 y/o IL-34. En algunas realizaciones, se considera que un anticuerpo "inhibe las respuestas de proliferación y/o supervivencia de monocitos" cuando reduce la cantidad de respuestas de proliferación y/o

supervivencia de monocitos en presencia de CSF1 y/o IL-34 en al menos un 50 %, usando el ensayo descrito, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 8.206.715 B2, ejemplo 10. En algunas realizaciones, un anticuerpo reduce la cantidad de respuestas de proliferación y/o supervivencia de monocitos en presencia de CSF1 y/o IL-34 en al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 % o al menos un 90 %. En algunas realizaciones de este tipo, se dice que el anticuerpo inhibe las respuestas de proliferación y/o supervivencia de monocitos en al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, etc.

Conjugados de anticuerpos ilustrativos

En algunas realizaciones, se conjuga un anticuerpo a un marcador y/o a un agente citotóxico. Como se usa en el presente documento, un marcador es un resto que facilita la detección del anticuerpo y/o facilita la detección de una molécula a la que se une el anticuerpo. Los marcadores ilustrativos no limitantes incluyen, pero sin limitación, radioisótopos, grupo fluorescentes, grupos enzimáticos, grupos quimioluminiscentes, biotina, marcadores epitópicos, marcadores de unión a metal, etc. Un experto en la materia puede seleccionar un marcador adecuado según la aplicación prevista.

Como se usa en el presente documento, un agente citotóxico es un resto que reduce la capacidad proliferativa de una o más células. Una célula tiene capacidad de proliferación reducida cuando la célula se vuelve menos capaz de proliferar, por ejemplo, debido a que la célula experimenta apoptosis o muere, la célula no avanza a lo largo del ciclo celular y/o no se divide, la célula se diferencia, etc. Los agentes citotóxicos ilustrativos no limitantes incluyen, pero sin limitación, radioisótopos, toxinas y agentes quimioterapéuticos. Un experto en la materia puede seleccionar un agente citotóxico adecuado según la aplicación prevista.

En algunas realizaciones, se conjuga un marcador y/o un agente citotóxico a un anticuerpo usando métodos químicos *in vitro*. Se conocen en la técnica métodos químicos ilustrativos no limitantes de conjugación e incluyen servicios, métodos y/o reactivos comercialmente disponibles de, por ejemplo, Thermo Scientific Life Science Research Products (anteriormente Pierce; Rockford, IL), Prozyme (Hayward, CA), SACRI Antibody Services (Calgary, Canadá), AbD Serotec (Raleigh, NC), etc. En algunas realizaciones, cuando un marcador y/o agente citotóxico es un polipéptido, el marcador y/o el agente citotóxico pueden expresarse a partir del mismo vector de expresión con al menos una cadena de anticuerpo para producir un polipéptido que comprende el marcador y/o el agente citotóxico fusionado a una cadena de anticuerpo. Un experto en la materia puede seleccionar un método adecuado para conjugar un marcador y/o un agente citotóxico con un anticuerpo según la aplicación prevista.

Secuencias líder ilustrativas

Para que algunas proteínas secretadas se expresen y secreten en grandes cantidades, puede ser deseable una secuencia líder de una proteína heteróloga. En algunas realizaciones, una secuencia líder se selecciona entre las SEQ ID NO: 3 y 4, que son secuencias líder de cadena ligera y de cadena pesada, respectivamente. En algunas realizaciones, puede ser ventajoso el empleo de secuencias líder heterólogas en tanto que un polipéptido maduro resultante puede permanecer sin alterar ya que la secuencia líder se elimina en el RE durante el proceso de secreción. La adición de una secuencia líder heteróloga puede ser necesaria para expresar y secretar algunas proteínas.

Se describen ciertas secuencias de secuencia líder ilustrativas, por ejemplo, en la base de datos de secuencias líder en línea mantenida por el Departamento de Bioquímica, Universidad Nacional de Singapur. Véase Choo *et al.*, *BMC Bioinformatics*, 6: 249 (2005); y la publicación PCT n.º WO 2006/081430.

Moléculas de ácido nucleico que codifican anticuerpos

Se proporcionan moléculas de ácido nucleico que comprenden polinucleótidos que codifican una o más cadenas de un anticuerpo. En algunas realizaciones, una molécula de ácido nucleico comprende un polinucleótido que codifica una cadena pesada o una cadena ligera de un anticuerpo. En algunas realizaciones, una molécula de ácido nucleico comprende tanto un polinucleótido que codifica una cadena pesada como un polinucleótido que codifica una cadena ligera, de un anticuerpo. En algunas realizaciones, una primera molécula de ácido nucleico comprende un primer polinucleótido que codifica una cadena pesada y una segunda molécula de ácido nucleico comprende un segundo polinucleótido que codifica una cadena ligera.

En algunas realizaciones de este tipo, la cadena pesada y la cadena ligera se expresan a partir de una molécula de ácido nucleico o a partir de dos moléculas de ácido nucleico separadas, en forma de dos polipéptidos separados. En algunas realizaciones, tal como cuando un anticuerpo es un scFv, un polinucleótido individual codifica un polipéptido individual que comprende tanto una cadena pesada como una cadena ligera unidas entre sí.

En algunas realizaciones, un polinucleótido que codifica una cadena pesada o una cadena ligera de un anticuerpo comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia líder, que, cuando se traduce, está ubicada en el aminoterminal de la cadena pesada o de la cadena ligera. Como se ha analizado anteriormente, la secuencia líder puede ser la secuencia líder nativa de la cadena pesada o ligera o puede ser otra secuencia líder heteróloga.

Las moléculas de ácido nucleico pueden construirse utilizando técnicas de ADN recombinante convencionales en la técnica. En algunas realizaciones, una molécula de ácido nucleico es un vector de expresión que es adecuado para su expresión en una célula hospedadora seleccionada.

5 Expresión y producción de anticuerpos

Vectores

Se proporcionan vectores que comprenden polinucleótidos que codifican cadenas pesadas y/o cadenas ligeras de anticuerpo. También se proporcionan vectores que comprenden polinucleótidos que codifican cadenas pesadas y/o cadenas ligeras de anticuerpo. Dichos vectores incluyen, pero sin limitación, vectores de ADN, vectores de fagos, vectores víricos, vectores retrovíricos, etc. En algunas realizaciones, un vector comprende una primera secuencia de polinucleótidos que codifica una cadena pesada y una segunda secuencia de polinucleótidos que codifica una cadena ligera. En algunas realizaciones, la cadena pesada y la cadena ligera se expresan a partir del vector como dos polipéptidos separados. En algunas realizaciones, la cadena pesada y la cadena ligera se expresan como parte de un único polipéptido, tal como, por ejemplo, cuando el anticuerpo es un scFv.

En algunas realizaciones, un primer vector comprende un polinucleótido que codifica una cadena pesada y un segundo vector comprende un polinucleótido que codifica una cadena ligera. En algunas realizaciones, el primer vector y el segundo vector se transfectan en células hospedadoras en cantidades similares (tal como cantidades molares similares o cantidades de masa similares). En algunas realizaciones, se transfecta una proporción molar o en masa de entre 5:1 y 1:5 del primer vector y el segundo vector en células hospedadoras. En algunas realizaciones, se utiliza una proporción en masa de entre 1:1 y 1:5 para el vector que codifica la cadena pesada y el vector que codifica la cadena ligera. En algunas realizaciones, se utiliza una proporción en masa de 1:2 para el vector que codifica la cadena pesada y el vector que codifica la cadena ligera.

En algunas realizaciones, se selecciona un vector que está optimizado para la expresión de polipéptidos en células CHO o derivadas de CHO o en células NSO. Se describen tales vectores ilustrativos, por ejemplo, en Running Deer *et al.*, *Biotechnol. Prog.* 20:880-889 (2004).

En algunas realizaciones, se selecciona un vector para la expresión *in vivo* de cadenas pesadas de anticuerpo y/o cadenas ligeras de anticuerpo en animales, entre los que se incluyen seres humanos. En algunas realizaciones de este tipo, la expresión del polipéptido está bajo el control de un promotor que funciona de una manera específica de tejido. Por ejemplo, se describen promotores específicos de hígado, por ejemplo, en la publicación PCT n.º WO 2006/076288.

Células hospedadoras

En diversas realizaciones, las cadenas pesadas y/o las cadenas ligeras de anticuerpo pueden expresarse en células procariontas, tales como células bacterianas; o en células eucariotas, tales como células fúngicas (por ejemplo, levaduras), células vegetales, células de insecto o células de mamífero. Dicha expresión puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica. Las células eucariotas ilustrativas que se pueden usar para expresar polipéptidos incluyen, pero sin limitación, células COS, entre las que se incluyen células COS 7; células 293, entre las que se incluyen células 293-6E; células CHO, entre las que se incluyen células COS-S y DG44; células PER.C6® (Crucell); y células NSO. En algunas realizaciones, pueden expresarse las cadenas pesadas y/o las cadenas ligeras del anticuerpo en levaduras. Véase, por ejemplo, la Publicación de los Estados Unidos n.º US 2006/0270045 A1. En algunas realizaciones, se selecciona una célula hospedadora eucariota particular basándose en su capacidad para producir las modificaciones postraduccionales deseadas en las cadenas pesadas y/o las cadenas ligeras del anticuerpo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las células CHO producen polipéptidos que tienen un mayor nivel de sialilación que el mismo polipéptido producido en células 293.

La introducción de uno o más ácidos nucleicos en una célula hospedadora deseada se puede realizar por cualquier método, incluyendo, pero sin limitación, transfección con fosfato de calcio, transfección mediada por DEAE-dextrano, transfección mediada por lípidos catiónicos, electroporación, transducción, infección, etc. Se describen métodos ilustrativos no limitantes, por ejemplo, en Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 3.ª ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001). Los ácidos nucleicos pueden transfectarse de forma transitoria o estable en las células hospedadoras deseadas, de acuerdo con cualquier método adecuado.

En algunas realizaciones, pueden producirse uno o más polipéptidos *in vivo* en un animal que ha sido modificado por ingeniería genética o transfectado con una o más moléculas de ácido nucleico que codifican los polipéptidos, de acuerdo con cualquier método adecuado.

Purificación de anticuerpos

Los anticuerpos pueden purificarse mediante cualquier método adecuado. Dichos métodos incluyen, pero sin limitación, el uso de matrices de afinidad o de cromatografía de interacción hidrófoba. Los ligandos de afinidad

adecuados incluyen los antígenos y ligandos que se unen a las regiones constantes del anticuerpo. Por ejemplo, puede usarse una columna de proteína A, proteína G, proteína A/G o de afinidad de anticuerpo para unir la región constante y para purificar un anticuerpo. La cromatografía de interacción hidrófoba, por ejemplo, una columna de butilo o fenilo, también puede ser adecuada para purificar algunos polipéptidos. Muchos métodos de purificación de polipéptidos son conocidos en la técnica.

Producción de anticuerpos sin células

En algunas realizaciones, se produce un anticuerpo en un sistema sin células. Se describen sistemas sin células ilustrativos no limitantes, por ejemplo, en Sitaraman *et al.*, *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009); Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004); Endo *et al.*, *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003).

Composiciones y métodos terapéuticos

Métodos para tratar la sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP) y otras afecciones

Tal como se define en las reivindicaciones, la invención proporciona anticuerpos que se unen a CSF1R para su uso en métodos para tratar la SVNP, mediante la administración de una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CSF1R. En algunas realizaciones, la SVNP es SVNP difusa. En algunas realizaciones de este tipo, la SVNP se produce en una articulación de cadera y/o rodilla. En algunas realizaciones de este tipo, la SVNP se produce en una articulación de la mano o el pie. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar otros trastornos proliferativos que implican articulaciones sinoviales y vainas tendinosas, tales como el tumor de células gigantes de la vaina tendinosa (TCGVT) y el tumor de células gigantes tenosinovial (TCGT), que comprenden administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CSF1R. El anticuerpo se administra a una dosis de 1 mg/kg, 2 mg/kg o 4 mg/kg. En algunas realizaciones, el anticuerpo se administra con una frecuencia descrita en el presente documento y por ejemplo, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada cinco semanas, una vez cada seis semanas, una vez cada ocho semanas o una vez cada diez semanas. En algunas realizaciones, pueden administrarse al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos 11 o al menos 12 dosis durante un ciclo de tratamiento con anticuerpo.

En algunas realizaciones, el tratamiento de la SVNP con un anticuerpo que se une a CSF1R da como resultado una reducción de la puntuación de volumen tumoral de al menos un 30 % o al menos un 40 % o al menos un 50 % o al menos un 60 % o al menos un 70 % después de al menos dos o al menos tres o al menos cuatro dosis del anticuerpo. La puntuación de volumen tumoral puede medirse, por ejemplo, usando IRM para evaluar el volumen tumoral en una articulación afectada. En algunas realizaciones, la puntuación de volumen tumoral se mide en una articulación afectada. En algunas realizaciones, la puntuación de volumen tumoral se mide como el volumen tumoral total en una o más articulaciones afectadas.

Los anticuerpos anti-CSF1R pueden administrarse antes, durante y/o después de al menos un tratamiento adicional. Los tratamientos ilustrativos no limitantes adicionales incluyen sinovectomía quirúrgica, radioterapia, sinovectomía con radioisótopos y reemplazo de la articulación.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CSF1R bloquea la unión de CSF1 y/o IL-34 a CSF1R y/o inhibe la fosforilación de CSF1R inducida por CSF1 y/o IL-34. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CSF1R bloquea la unión de CSF1 e IL-34 a CSF1R y/o inhibe la fosforilación de CSF1R inducida por CSF1 y/o IL-34. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CSF1R comprende las regiones variables de un anticuerpo seleccionado entre huAb1 a huAb6, descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CSF1R comprende las regiones variables de huAb1.

Vías y portadores de administración

En diversas realizaciones, los anticuerpos pueden administrarse *in vivo* por diversas vías, entre las que se incluyen, pero sin limitación, oral, intraarterial, parenteral, intranasal, intramuscular, intracardiaca, intraventricular, intratraqueal, bucal, rectal, intraperitoneal, intradérmica, tópica, transdérmica e intratecal o de otro modo por implantación o inhalación. Las presentes composiciones pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas; entre estas se incluyen, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, enemas, inyecciones, inhaladores y aerosoles. Pueden recubrirse micropartículas de oro con una molécula de ácido nucleico que codifica un anticuerpo y estas administrarse por vía intradérmica mediante un dispositivo de bombardeo de partículas o "cañón de genes", como se describe en la bibliografía (véase, por ejemplo, Tang *et al.*, *Nature* 356:152-154 (1992)). La formulación y la vía de administración apropiadas se pueden seleccionar de acuerdo con la aplicación prevista.

En diversas realizaciones, las composiciones que comprenden anticuerpos se proporcionan en formulaciones con una gran variedad de portadores farmacéuticamente aceptables (véase, por ejemplo, Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus*, 20.^a ed. (2003); Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7.^a ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe *et al.*, *Handbook of*

Pharmaceutical Excipients, 3.^a ed., Pharmaceutical Press (2000)). Se encuentran disponibles diversos portadores farmacéuticos que incluyen vehículos, adyuvantes y diluyentes. Además, también se encuentran disponibles diversas sustancias adyuvantes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de ajuste del pH y tamponantes, agentes para el ajuste de la tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes y similares. Los portadores ilustrativos no limitantes incluyen solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos.

En diversas realizaciones, las composiciones que comprenden anticuerpos pueden formularse para inyección, lo que incluye administración subcutánea, disolviendo, suspendiendo o emulsionando los anticuerpos en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales o de otro tipo, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y, si se desea, con aditivos convencionales, tal como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. En diversas realizaciones, las composiciones pueden formularse para inhalación, por ejemplo, utilizando propulsores presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. Las composiciones también se pueden formular, en diversas realizaciones, en microcápsulas de liberación sostenida, tal como con polímeros biodegradables o no biodegradables. Una formulación biodegradable no limitante ilustrativa incluye polímero de ácido poliláctico-ácido glicólico. Una formulación no biodegradable no limitante ilustrativa incluye un éster de ácido graso de poliglicerina. Se describen algunos métodos para producir dichas formulaciones, por ejemplo, en el documento EP 1 125 584 A1.

También se proporcionan paquetes y kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes, en donde cada uno contiene una o más dosis de un anticuerpo o una combinación de anticuerpos. En algunas realizaciones, se proporciona una dosis unitaria, en donde la dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de una composición que comprende un anticuerpo o una combinación de anticuerpos, con o sin uno o más agentes adicionales. En algunas realizaciones, dicha dosis unitaria se suministra en una jeringa precargada de un solo uso para inyección. En diversas realizaciones, la composición contenida en la dosis unitaria puede comprender solución salina, sacarosa o similares; un tampón, tal como fosfato o similares; y/o formularse dentro de un intervalo de pH estable y eficaz. Como alternativa, en algunas realizaciones, la composición puede proporcionarse como un polvo liofilizado que puede reconstituirse mediante la adición de un líquido adecuado, por ejemplo, agua estéril. En algunas realizaciones, la composición comprende una o más sustancias que inhiben la agregación de proteínas, entre las que se incluyen, pero sin limitación, sacarosa y arginina. En algunas realizaciones, una composición de la invención comprende heparina y/o un proteoglicano.

Las composiciones farmacéuticas se administran en una cantidad eficaz para el tratamiento o la profilaxis de la indicación específica. La cantidad terapéuticamente eficaz suele depender del peso del sujeto que se está tratando, su estado físico o de salud, la extensión de la afección a tratar o la edad del sujeto que se está tratando. En general, los anticuerpos pueden administrarse en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dosis. En algunas realizaciones, los anticuerpos pueden administrarse en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por dosis. En algunas realizaciones, los anticuerpos pueden administrarse en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por dosis. En algunas realizaciones, los anticuerpos pueden administrarse en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por dosis. En algunas realizaciones, los anticuerpos pueden administrarse en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por dosis. En algunas realizaciones, los anticuerpos pueden administrarse a una dosis de al menos 1, al menos 2, al menos 4, al menos 8, al menos 10, al menos 12, al menos 16, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50 o al menos 100 mg/kg. En algunas realizaciones, los anticuerpos pueden administrarse a una dosis de 1 mg/kg, 2 mg/kg o 4 mg/kg.

Las composiciones de anticuerpos pueden administrarse según se necesite a los sujetos. La determinación de la frecuencia de administración puede efectuarse por los expertos en la materia, tal como el médico a cargo del tratamiento, basándose en las consideraciones de la afección a tratar, la edad del sujeto a tratar, la gravedad de la afección a tratar, el estado general de salud del sujeto a tratar y similares. En algunas realizaciones, se administra una dosis eficaz de un anticuerpo a un sujeto una o más veces. En diversas realizaciones, se administra una dosis eficaz de un anticuerpo al sujeto una vez al mes, menos de una vez al mes, tal como, por ejemplo, cada dos meses o cada tres meses. En otras realizaciones, se administra una dosis eficaz de un anticuerpo más de una vez al mes, tal como, por ejemplo, cada tres semanas, cada dos semanas o todas las semanas. En algunas realizaciones, se administra una dosis eficaz de un anticuerpo una vez cada 1, 2, 3, 4 o 5 semanas. En algunas realizaciones, se administra una dosis eficaz de un anticuerpo dos veces o tres veces a la semana. Una dosis eficaz de un anticuerpo se administra al sujeto al menos una vez. En algunas realizaciones, la dosis eficaz de un anticuerpo puede administrarse varias veces, incluso durante períodos de al menos un mes, al menos seis meses o al menos un año.

Politerapia

Los anticuerpos pueden administrarse solos o con otros modos de tratamiento. Pueden proporcionarse antes, sustancialmente al mismo tiempo con o después de otros modos de tratamiento, por ejemplo, cirugía, radioterapia, reemplazo de la articulación y/u otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, la SVNP ha reaparecido o progresado después de un tratamiento seleccionado entre cirugía, radioterapia, reemplazo de la articulación,

administración de otro agente terapéutico o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CSF1R se administra antes, de manera concurrente o después de al menos un tratamiento seleccionado entre sinovectomía quirúrgica, radioterapia, sinovectomía con radioisótopos y reemplazo de la articulación.

Ejemplos

Los ejemplos analizados a continuación tienen una finalidad únicamente ilustrativa de la invención y no deben considerarse en modo alguno como limitantes de la invención. Mediante los ejemplos no se pretende representar que los experimentos a continuación sean todos o los únicos experimentos realizados. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio ponderal, la temperatura está en grados centígrados y la presión es atmosférica o cercana a la atmosférica.

Ejemplo 1: Anticuerpos humanizados anti-CSF1R

Se han desarrollado anteriormente diversos anticuerpos humanizados anti-CSF1R. Véase, por ejemplo, la Publicación PCT n.º WO 2011/140249.

Las secuencias para cada una de las regiones variables de cadena pesada humanizada y las regiones variables de cadena ligera humanizada, alineadas con las secuencias de las regiones variables del anticuerpo quimérico precursor y las secuencias de las regiones marco aceptoras humanas se muestran en las figuras 1 (cadenas pesadas) y 2 (cadenas ligeras). Los cambios en las secuencias de la región variable humanizada en relación con las secuencias de la región marco variable aceptora humana se encuentran recuadradas. Cada una de las CDR para cada una de las regiones variables se muestra en una región recuadrada y marcada como "CDR" por encima de las secuencias recuadradas.

La tabla 8 a continuación muestra las secuencias completas para las cadenas pesadas humanizadas y las cadenas ligeras humanizadas de los anticuerpos huAb1 a huAb16. El nombre y las SEQ ID NO de la cadena pesada humanizada y la cadena ligera humanizada de cada uno de estos anticuerpos se muestra en la tabla 3.

Tabla 3: Cadenas pesadas y cadenas ligeras humanizadas de huAb1 a huAb16

Anticuerpo humanizado	HC humanizada	SEQ ID NO	LC humanizada	SEQ ID NO
huAb1	h0301-H0	53	h0301-L0	60
huAb2	h0301-H1	54	h0301-L0	60
huAb3	h0301-H2	55	h0301-L0	60
huAb4	h0301-H0	53	h0301-L1	61
huAb5	h0301-H1	54	h0301-L1	61
huAb6	h0301-H2	55	h0301-L1	61
huAb7	h0302-H1	56	h0302-L0	62
huAb8	h0302-H1	56	h0302-L1	63
huAb9	h0302-H1	56	h0302-L2	64
huAb10	h0302-H2	57	h0302-L0	62
huAb11	h0302-H2	57	h0302-L1	63
huAb12	h0302-H2	57	h0302-L2	64
huAb13	h0311-H1	58	h0311-L0	65
huAb14	h0311-H1	58	h0311-L1	66
huAb15	h0311-H2	59	h0311-L0	65
huAb16	h0311-H2	59	h0311-L1	66

Se evaluó la unión de los 16 anticuerpos humanizados al ECD de CSF1R humano, de macaco común y de ratón, como se ha descrito anteriormente. Véase, por ejemplo, la Publicación PCT n.º WO 2011/140249. Se observó que los anticuerpos se unen al ECD de CSF1R tanto de ser humano como de macaco común, pero no al ECD de CSF1R de ratón. También se observó que los anticuerpos humanizados bloquean la unión de CSF1 e IL-34 a CSF1R tanto humano como de macaco y que inhibe la fosforilación inducida por CSF1 y la inducida por IL-34 de CSF1R humano expresado en células CHO. Véase, por ejemplo, la Publicación PCT n.º WO 2011/140249.

La k_a , k_d y K_D para la unión al ECD de CSF1R humano se han determinado con anterioridad y se muestran en la tabla 4. Véase, por ejemplo, la Publicación PCT n.º WO 2011/140249.

Tabla 4: Afinidad de unión de anticuerpos humanizados a CSF1R humano

huAb	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})	K_D (Nm)
huAb 0301-L0H0	$3,22 \times 10^6$	$1,11 \times 10^{-03}$	0,35
huAb 0301-L0H1	$3,56 \times 10^6$	$1,22 \times 10^{-03}$	0,34
huAb 0301-L0H2	$2,32 \times 10^6$	$6,60 \times 10^{-04}$	0,28
huAb 0301-L1H0	$3,29 \times 10^6$	$1,15 \times 10^{-03}$	0,35
huAb 0301-L1H1	$2,87 \times 10^6$	$9,21 \times 10^{-04}$	0,32
huAb 0301-L1H2	$2,95 \times 10^6$	$7,42 \times 10^{-04}$	0,25
huAb 0302-L0H1	$3,54 \times 10^6$	$3,69 \times 10^{-03}$	1,04
huAb 0302-L1H1	$3,47 \times 10^6$	$4,04 \times 10^{-03}$	1,17
huAb 0302-L2H1	$1,60 \times 10^6$	$9,14 \times 10^{-04}$	0,57
huAb 0302-L0H2	$3,40 \times 10^6$	$1,79 \times 10^{-03}$	0,53
huAb 0302-L1H2	$2,71 \times 10^6$	$1,53 \times 10^{-03}$	0,56
huAb 0302-L2H2	$1,84 \times 10^6$	$8,40 \times 10^{-04}$	0,46
huAb 0311-L0H1	$1,22 \times 10^6$	$5,40 \times 10^{-04}$	0,44
huAb 0311-L1H1	$1,32 \times 10^6$	$6,64 \times 10^{-04}$	0,50
huAb 0311-L0H2	$1,34 \times 10^6$	$4,73 \times 10^{-04}$	0,35
huAb 0311-L1H2	$1,51 \times 10^6$	$6,09 \times 10^{-04}$	0,40

Ejemplo 2: Farmacocinética y farmacodinámica del anticuerpo anti-CSF1R

- 5 Se ha investigado la farmacocinética (PK) y la toxicocinética (TK) de huAb1 en 3 estudios por vía intravenosa (IV) en macacos comunes. El intervalo de dosis estudiado fue de 3-150 mg/kg después de una dosis única y de 3-150 mg después de dosis repetidas. La duración de la infusión fue de 30 minutos. El intervalo de dosis en los estudios de dosis repetidas fue de una vez a la semana, en donde cada animal recibe un total de 4 dosis.
- 10 La PK de dosis únicas y repetidas de un anticuerpo quimérico sustitutivo se estudió en ratones SCID para ayudar a aclarar el mecanismo de eliminación de huAb1 y entender mejor el mecanismo de exposición prolongada observado en los monos en el grupo de recuperación del estudio de toxicología de GPL en relación con los monos en el estudio PK de dosis única.
- 15 El perfil PK después de una sola infusión IV de 30 minutos de huAb1 en macacos comunes se caracterizó por una distribución rápida, seguida de una fase terminal más lenta que culminó con una eliminación acelerada de huAb1 del plasma, lo que coincide con una eliminación mediada por la diana terapéutica.
- 20 La rápida eliminación puede deberse, en parte, a anticuerpos dirigidos contra huAb1, además de a la eliminación mediada por la diana terapéutica. Sin embargo, una administración de dosis única de un anticuerpo sustituto quimérico en ratones SCID, que carecen de la capacidad para armar una respuesta de ADA, mostró un perfil similar y reforzó el aporte de la eliminación mediada por la diana terapéutica a la eliminación total de huAb1, especialmente a dosis bajas.
- 25 La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) observada aumentó proporcionalmente con la dosis a todos los niveles de dosis evaluados, mientras que el aumento del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero extrapolada hasta el infinito (ABC_{∞}) fue mayor que la dosis proporcional de 3 mg/kg a 10 mg/kg y era proporcional a la dosis de 10 mg/kg a 150 mg/kg. La semivida ($t_{1/2}$) antes de la reducción terminal acelerada osciló entre 1-12 días y la eliminación total osciló entre 0,14-1,25 ml/h/kg. En resumen, huAb1 tiene una eliminación saturable no lineal en macacos comunes.
- 30 Se examinaron en 3 estudios en macacos comunes los efectos de huAb1 en diversos marcadores farmacodinámicos (PD) que se sabe que están modulados *in vivo* por la inhibición de CSF1R. Estos marcadores incluyen CSF1, monocitos CD16+ y marcadores de resorción ósea.
- 35 Niveles de CSF1: Los niveles plasmáticos o séricos de CSF1 son una medida del acoplamiento de huAb1 con la diana. CSF1 se elimina de la circulación en condiciones fisiológicas normales por los macrófagos (principalmente macrófagos del bazo y células de Kupffer hepáticas) mediante endocitosis mediada por CSF1R y degradación intracelular. Los niveles estacionados de CSF1 en individuos normales son $<1 \mu\text{g/ml}$. huAb1 se une a CSF1 e impide su eliminación por CSF1R, lo que da como resultado un aumento grande y rápido en la concentración circulante de CSF1, tras lo que los niveles de CSF1 alcanzan un nuevo estado estacionario de aproximadamente $10 \mu\text{g/ml}$. En el estudio de toxicología preliminar, se obtuvieron muestras de CSF1 plasmático y huAb1 plasmático en el valor mínimo (7 días después de la dosis) después de una administración de una vez a la semana durante 4 semanas en macacos comunes. Los datos demuestran que se produjo un efecto biológico mínimo a $5 \mu\text{g/ml}$ de huAb1 y una respuesta semimáxima (CE_{50}) a $8 \mu\text{g/ml}$ de huAb1.
- 45 Monocitos CD16+: En el estudio de toxicología de GLP, los monocitos CD16+ se redujeron en los monos que recibieron 4 infusiones IV semanales de 50 mg/kg o 150 mg/kg de huAb1, lo que concuerda con las vías de CSF1R que soportan el crecimiento y el mantenimiento de esta subpoblación de monocitos *in vivo*. La reducción de monocitos CD16+ se

produjo después de 1 semana de administración y se mantuvo a lo largo de los periodos de administración y exposición. Los monocitos CD16+ regresaron a los niveles iniciales normales después de la eliminación de huAb1. La subpoblación de monocitos CD16- no se vio afectada por la administración de huAb1.

- 5 Marcadores de resorción ósea: Se evaluaron los marcadores plasmáticos y urinarios de resorción ósea en monos después de dosis repetidas de huAb1. Se redujeron los NTx en orina, los CTx en plasma y TRAP5b. Los efectos fueron reversibles tras la eliminación del huAb1.

10 **Ejemplo 3: Tratamiento de la SVNP con un anticuerpo anti-CSF1R**

El anticuerpo huAb1 (un anticuerpo que comprende las regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera de las SEQ ID NO: 53 y 60, respectivamente) se administra a pacientes con SVNP a dosis crecientes en el intervalo de 1 mg/kg a 4 mg/kg. huAb1 se administra cada 2 semanas. Se trata a los pacientes en ciclos de 28 días, en donde cada ciclo consiste en 2 dosis en el día 1 y el día 15. Tras completar un ciclo, puede administrarse al paciente una dosis aumentada en el siguiente ciclo.

Se evalúa en los pacientes la mejoría sintomática y la puntuación del volumen tumoral (PVT). Pueden obtenerse resecciones iniciales y después del tratamiento de tejido tumoral y de fluido sinovial de los pacientes antes y después de comenzar con el tratamiento con huAb1. Además, se evalúa en los pacientes la respuesta general, las respuestas inmunitarias y la supervivencia general.

Las evaluaciones del tumor mediante IRM se efectúan a los 28 días de la primera dosis de huAb1 y después a determinados intervalos de tiempo después de la primera dosis (por ejemplo, 4, 8, 16 y 24 semanas y cada 12-16 posteriormente). Las evaluaciones clínicas de los criterios de valoración de salud (por ejemplo, función y síntomas) también se efectúan cada 4 semanas después de la primera dosis. La respuesta a huAb1 se evalúa usando RECIST para la enfermedad medible.

Puede clasificarse a los pacientes según su mejor remisión tumoral general (remisión completa [CR], remisión parcial [PR], enfermedad estable [SD] o enfermedad progresiva [PD]). Se calculan las frecuencias, proporciones e IC al 95 % exactos de los pacientes, cuando sea adecuado, estratificados según su mejor remisión tumoral general. Además, se clasifica que los pacientes con una mejor remisión tumoral general de CR o PR con una duración de al menos 4 semanas (28 días) tienen una remisión tumoral objetiva.

La remisión de los pacientes se clasificará mediante RECIST y la puntuación de volumen tumoral. La puntuación de volumen tumoral clasifica la remisión según las siguientes definiciones: remisión completa [(CR) la lesión desaparece por completo tras el ciclo de tratamiento], remisión parcial [(PR) reducción ≥ 50 % en la puntuación de volumen respecto del valor inicial], enfermedad progresiva [(PD) aumento ≥ 30 % en el volumen en relación con la puntuación menor durante el tratamiento, ya sea esta en la evaluación inicial o en otra visita] o enfermedad estable [(SD) no cumple ninguno de los criterios anteriores basados en la puntuación].

La duración de la remisión se calcula como el número de días desde la primera observación documentada de remisión general (CR o PR) hasta la primera observación documentada de progresión de la enfermedad.

45 **Ejemplo 4: Resumen de un ensayo clínico de fase I/II en pacientes con sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP)/tumor tenosinovial de células gigantes de tipo difuso (TCGTtd)**

Se efectúa un ensayo clínico de fase I/II en pacientes con uno de sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP) y tumor tenosinovial de células gigantes de tipo difuso (TCGTtd) o con ambos, usando huAb1 (también conocido como FPA008). El objetivo de la fase I será determinar una dosis recomendada de huAb1 en los pacientes, mientras que la fase II se llevará a cabo para estimar la tasa de remisión objetiva (ORR) de huAb1 en los pacientes. ORR = remisión completa (CR) + remisión parcial (PR). El estudio también caracterizará la seguridad y tolerabilidad de huAb1 en los pacientes y además determinará la duración de la remisión en los pacientes sensibles y evaluará la farmacocinética de huAb1 en los pacientes. Asimismo, el estudio evaluará la farmacodinámica de huAb1 medida por los cambios en los niveles séricos de CSF1, IL34, TRAP5b, CTx y los subconjuntos de monocitos CD14+/CD16+ en sangre completa; evaluará biopsias sinoviales mediante inmunohistoquímica (IHC) para CSF1, CSF1R y CD68; evaluará la concentración de huAb1 en el fluido sinovial y los cambios en la celularidad; y evaluará los resultados funcionales medidos mediante la puntuación de Ogilvie-Harris desarrollada específicamente para la SVNP (Ogilvie-Harris, 1992; Rhee, 2010) y mediante la puntuación EQ-5D-5L (Rabin, 2001; Herdmann, 2011).

El estudio de fase I/II es sin enmascaramiento y los pacientes se inscribirán en una de las dos fases, pero no en ambas. Se trata a los pacientes con huAb1 cada 2 semanas en ciclos de 28 días. Pueden continuarse los tratamientos después de un periodo de 28 días. Por ejemplo, puede usarse el primer ciclo de dosis para una evaluación de seguridad y farmacocinética, pero los pacientes pueden participar en un periodo de tratamiento extendido de, por ejemplo, 1, 2 o 3, ciclos adicionales de 28 días o hasta la progresión de la enfermedad (si es antes de las 24 semanas), la aparición de toxicidad no aceptable, hasta que el paciente o el médico decidan interrumpir el tratamiento o hasta la terminación del estudio.

En la fase I, se recluta a 3 pacientes en cada una de 3 cohortes, administrándose a las cohortes 1 mg/kg de huAb1, 2 mg/kg de huAb1 o 4 mg/kg de huAb1, respectivamente. Pueden añadirse cohortes adicionales y puede añadirse una cohorte intermedia de 3 mg/kg de huAb1. Si el aumento de la dosis continúa hasta más de 4 mg/kg, la dosis recomendada (RD) para la fase II puede o no ser una dosis máxima tolerada (MTD), suponiendo que se identifique una MTD en la fase I, pero no será mayor que la MTD. El estudio de fase II se basa en la dosis seleccionada a partir de los resultados de la fase I o una dosis predicha menor o igual que 4 mg/kg. La dosis de la fase II se identificará según la seguridad general, la tolerabilidad, la remisión objetiva, la PK, la PD y estimaciones de exposiciones eficaces extrapoladas de datos de estudios con animales.

La duración del estudio de fase II es de 24 semanas e implica a 30 pacientes.

Los pacientes tratados tienen una edad superior a 18 años y tienen un diagnóstico confirmado mediante histopatología de SVNP/TCGTd inoperable o de tumor potencialmente operable que podría causar una pérdida funcional o morbilidad inaceptable a juicio de un cirujano cualificado o de un comité asesor multidisciplinar. Los pacientes pueden tener SVNP/TCGTd medible mediante RECIST 1.1 en la IRM.

Los pacientes tratados no han recibido tratamiento previo con un anticuerpo anti-CSF1R o con PLX3397, a menos que abandonasen a causa de intolerancia. No obstante, los pacientes pueden haber recibido tratamiento previo con imatinib o nilotinib. Los pacientes no se han sometido a ningún procedimiento quirúrgico en la articulación afectada en las 12 semanas previas a la primera administración de la dosis del estudio.

Se evaluarán en los pacientes los parámetros farmacocinéticos. Se extraerán los siguientes parámetros PK de los datos de concentración-tiempo para FPA008, cuando sea adecuado y aplicable (también pueden calcularse otros parámetros, tales como la relación de acumulación y la semivida): área bajo la curva de concentración sérica-tiempo (ABC); concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$); concentración sérica mínima ($C_{m\acute{i}n}$); eliminación (CL); volumen de distribución en equilibrio ($V_{d_{eq}}$).

También se evaluaron parámetros farmacodinámicos (PD): en suero, la concentración de ligandos CSF1 e IL34, concentraciones de marcadores de resorción ósea CTx y TRAP5b; en sangre completa, los subconjuntos de monocitos CD14⁺/CD16⁺; en la cápsula sinovial (opcional) se evalúa la traslocación génica de CSF1 en una biopsia sinovial (si no se ha efectuado previamente), biopsia sinovial inicial y durante el tratamiento, IHC para: CSF1 y CSF1R y/o para CD68; en fluido sinovial (opcional), la concentración de huAb1; el componente celular para los marcadores anteriores se evalúa mediante IHC.

La inmunogenicidad se evalúa, por ejemplo, extrayendo muestras de sangre y evaluando la presencia de anticuerpos anti-fármaco dirigidos contra huAb1 en las muestras.

El grado de respuesta se evalúa, por ejemplo, como se indica a continuación: se efectuará una IRM de las articulaciones afectadas en la evaluación inicial, a las 4, 8 y 16 semanas (o hasta la interrupción del tratamiento) tras el inicio del tratamiento. La remisión según la IRM se evaluará usando RECIST 1.1 y TVS basándose en un informe independiente de radiología centralizado. Asimismo, en caso de que haya una buena tasa de remisión tumoral, pueden evaluarse los cambios en el hueso circundante y otros tejidos articulares basándose en la puntuación de IRM del órgano completo (WORMS) y la puntuación por IRM de artritis reumatoide (RAMRIS). Las evaluaciones clínicas de los criterios de valoración de salud (función, síntomas) se efectuará en la evaluación inicial, C1D15 (antes de la dosis), C2D1 (antes de la dosis) y después en el día 1 (antes de la dosis) para todos los ciclos posteriores a lo largo de 24 semanas o hasta que se interrumpe el tratamiento. Se efectuará seguimiento (IRM y evaluación de los criterios de valoración de salud) de los pacientes que no presentan progresión en el momento de completarse el tratamiento/terminación temprana y están de acuerdo en seguir participando en el estudio cada 14 (\pm 2) semanas hasta que se produzca progresión, el paciente se someta a una terapia local (por ejemplo, resección, radiación) o se inicie un nuevo tratamiento sistémico, durante hasta 52 semanas después del C1D1.

La seguridad se evalúa controlando los acontecimientos adversos y los cambios en los exámenes físicos, constantes vitales, ECG de 12 derivaciones y mediciones clínicas de laboratorio.

Todos los análisis serán descriptivos y se presentarán según en grupo de dosis y de manera general, según sea adecuado. Los datos de pacientes de la fase 2 se resumirán como un grupo separado. También se resumirán los datos de todos los pacientes a los que se administra la DR. Debido al bajo número de pacientes que pueden haberse inscrito a los niveles de dosis menores, pueden combinarse algunos niveles de dosis para la elaboración de resúmenes. Los valores ausentes en los datos de eficacia se tratarán como ausentes; no se les asignará datos de eficacia.

Los datos recogidos en este estudio se presentarán usando tablas de resumen y listas de datos de pacientes. Las variables continuas se resumirán usando análisis estadístico descriptivo, en concreto la media, mediana, desviación típica (DT), mínimo y máximo. Las variables categóricas se resumirán mediante frecuencias y porcentajes. Cuando sea adecuado, se presentarán los intervalos de confianza al 95 %. Para evaluar la eficacia, se usarán las tasas de remisión y el intervalo de confianza (IC) correspondiente. Se prevé que se tratará con la DR general a un número total

de aproximadamente 33 a 36 pacientes. La tabla 6 muestra el intervalo de confianza al 95 % correspondiente y la precisión para diversos tamaños de muestras y las tasas de remisión observadas. Los parámetros PK se calcularán usando métodos de análisis no compartimentales, aunque en caso de que sea adecuado, pueden emplearse métodos de análisis compartimental.

5 **Ejemplo 5: Ensayo clínico de fase I/II en pacientes con sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP)/tumor tenosinovial de células gigantes de tipo difuso (TCGTd)**

1. Introducción

1.1. Introducción acerca de la SVNP

La sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP) es una neoplasia benigna de la cápsula sinovial con características tanto de inflamación reactiva como de proliferación neoplásica clonal, en la que se sobreexpresa el factor-1 estimulante de colonias (CSF1). En aproximadamente un 60 % de los pacientes de SVNP hay presencia de una traslocación común del gen *CSF1* (1p13) al promotor *COL6A3* (2q35). La translocación va acompañada de sobreexpresión de CSF1 en la cápsula sinovial. Asimismo, aproximadamente un 40 % de los pacientes de SVNP tienen sobreexpresión de CSF1 en ausencia de una translocación identificada de *CSF1*. La presencia constante de sobreexpresión de CSF1 en todos los casos de SVNP y de sinovitis reactiva sugiere tanto un papel importante para CSF1 en el espectro de patologías en la cápsula sinovial como de utilidad del uso como diana terapéutica de la interacción entre CSF1 y CSF1R (West, 2006).

En la SVNP, hay presencia de sobreexpresión de CSF1 en una minoría de las células sinoviales, mientras que la mayoría del infiltrado celular expresa CSF1R pero no CSF1. Esto se ha caracterizado como un efecto de ambiente tumoral con expresión aberrante de CSF1 en las células neoplásicas, lo que da lugar a la acumulación anormal de células no neoplásicas que forman una masa.

La cirugía es el tratamiento de referencia para pacientes con SVNP localizada. Se producen recidivas en un 8-20 % de los pacientes y estas se tratan fácilmente mediante reintervención. La SVNP/TTCTd tiende a reproducirse con mayor frecuencia (33-50 %) y tiene un desarrollo clínico mucho más agresivo. Con frecuencia, los pacientes presentan síntomas y requieren múltiples procedimientos quirúrgicos a lo largo de su vida. Para los pacientes con enfermedad no operable o con múltiples recidivas, el tratamiento sistémico usando inhibidores de CSF1R puede ayudar a retrasar o evitar los procedimientos quirúrgicos y mejorar los resultados funcionales (Ravi, 2011).

Imatinib, un inhibidor no específico de CSF1R, se ha evaluado en 29 pacientes con SVNP. La mediana de la edad fue de 41 años y el sitio de enfermedad más habitual fue la rodilla (n = 17; 59 %). Cinco de los 27 pacientes evaluables mostraron remisiones completas (n=1) o parciales (n=4) según RECIST para una tasa de remisión general del 19 %. Veinte de los 27 pacientes (74 %) tenían enfermedad estable. Se observó mejora sintomática en 16 de 22 pacientes (73 %) que tenían síntomas evaluables. A pesar de la alta tasa de mejora en los síntomas y de un perfil de seguridad general favorable, 10 pacientes abandonaron el tratamiento a causa de toxicidad u otros motivos (Cassier, 2012).

Recientemente, dos estudios de potentes inhibidores de la señalización de CSF1 han demostrado una actividad clínica preliminar pero prometedora en pacientes con SVNP. PLX3397, un inhibidor de CSF1R cinasa y RG7155, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CSF1R, se han evaluado en pacientes con PVNS (Cassier, 2014; Tap, 2014). En ambos estudios, una mayoría de pacientes con SVNP respondió al tratamiento basándose en RECIST, FDG-PET y/o la puntuación de volumen total, que es una medición del volumen de la enfermedad mediante IRM.

En la SVNP, la sobreexpresión de CSF1 por una minoría de células causa el reclutamiento de células que expresan CSF1R que representan el grueso de la masa tumoral. FPA008 antagoniza la activación de CSF1R y daría como resultado la reducción de células que expresan CSF1R en el tumor, proporcionando de este modo un beneficio clínico.

1.2. FPA008: Descripción de la molécula

HuAB1, también denominado FPA008, es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado con un solo aminoácido sustituido en la región bisagra para impedir el intercambio de semidímeros. FPA008 tiene una alta afinidad de unión por el receptor de factor 1 estimulante de colonias humano (CSF1R), una tirosina cinasa receptora.

1.2.1. Estudios en animales con FPA008

1.2.1.1. Inhibición de la señalización de CSF1R mediante FPA008

FPA008 inhibió la fosforilación de CSF1R inducida por CSF1 e IL34 en una línea celular modificada por ingeniería genética para que sobreexpresa CSF1R (CHO-CSF1R), demostrando que FPA008 bloquea la activación de las vías de señalización de CSF1R inducidas por ligando. FPA008 también inhibe la proliferación/supervivencia inducida por CSF1 e IL34 de monocitos de sangre periférica *in vitro*, demostrando que FPA008 inhibe no solo el inicio de las vías de señalización de CSF1 e IL34, sino también las respuestas fisiológicas posteriores de los monocitos humanos

primarios a estos ligandos (para detalles adicionales, véase el manual del investigador [MI] de FPA008).

1.2.2. Estudios de farmacocinética y farmacodinámica en animales

5 1.2.2.1. Farmacocinética

Se ha investigado la farmacocinética (PK) y la toxicocinética (TK) de FPA008 en 4 estudios por vía intravenosa (IV) en macacos comunes. El intervalo de dosis estudiado fue de 3-150 mg/kg después de una sola dosis intravenosa rápida y de 3-150 mg/kg después de infusiones intravenosas repetidas. La duración de la infusión fue de 30 minutos. El intervalo de dosis en los estudios de dosis repetidas fue de una vez a la semana, en donde cada animal recibió un total de 4 dosis en dos estudios y 13 dosis en un estudio.

El perfil PK después de una sola infusión IV rápida de FPA008 en macacos comunes se caracterizó por una distribución rápida, seguida de una fase terminal más lenta que culminó con una eliminación acelerada de FPA008 del plasma, lo que coincide con una eliminación mediada por la diana terapéutica.

La rápida eliminación puede deberse, en parte, a anticuerpos dirigidos contra FPA008, además de a la eliminación mediada por la diana terapéutica. Sin embargo, una administración de dosis única de cmFPA008 en ratones SCID, que carecen de la capacidad para armar una respuesta de ADA, mostró un perfil similar y reforzó el aporte de la eliminación mediada por la diana terapéutica a la eliminación total de FPA008, especialmente a dosis bajas.

La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) observada aumentó proporcionalmente con la dosis a todos los niveles de dosis evaluados, mientras que el aumento del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero extrapolada hasta el infinito (ABC_{∞}) fue mayor que la dosis proporcional de 3 mg/kg a 10 mg/kg y era proporcional a la dosis de 10 mg/kg a 150 mg/kg. La semivida ($t_{1/2}$) antes de la reducción terminal acelerada osciló entre 1-12 días y la eliminación total osciló entre 0,14-1,25 ml/h/kg. En resumen, FPA008 tiene una eliminación saturable mediada por la diana en macacos comunes.

30 1.2.2.2. Farmacodinámica

Se examinaron en 3 estudios en macacos comunes los efectos de FPA008 en diversos marcadores farmacodinámicos (PD) que se sabe que están modulados *in vivo* por la inhibición de CSF1R. (se proporcionan detalles en la sección 5.1.1.7 del MI). Estos marcadores incluyen CSF1, monocitos CD16+ y marcadores de resorción ósea. La IL34 no se midió en los monos debido a que no se disponía de un ensayo adecuado.

Niveles de CSF1: Los niveles plasmáticos o séricos de CSF1 son una medida del acoplamiento de FPA008 con la diana. CSF1 se elimina de la circulación en condiciones fisiológicas normales por los macrófagos (principalmente macrófagos del bazo y células de Kupffer hepáticas) mediante endocitosis mediada por CSF1R y degradación intracelular (Bartocci, 1987). Los niveles en equilibrio de CSF1 en individuos normales son <1 ng/ml. FPA008 se une a CSF1 e impide su eliminación por CSF1R, lo que da como resultado un aumento grande y rápido en la concentración circulante de CSF1, tras lo que los niveles de CSF1 alcanzan un nuevo estado estacionario de aproximadamente 10 µg/ml. En el estudio de toxicología preliminar, se obtuvieron muestras de CSF1 plasmático y FPA008 plasmático en el valor mínimo (7 días después de la dosis) después de una administración de una vez a la semana durante 4 semanas en macacos comunes. Los datos demuestran que se produjo un efecto biológico mínimo a 5 µg/ml de FPA008 y una respuesta semimáxima (CE_{50}) a 8 µg/ml de FPA008. Aunque FPA008 aumenta los niveles de CSF1, en FivePrime consideramos que estas elevaciones no tendrán consecuencias, ya que:

- CSF1R es el único receptor identificado a través del que señala CSF1 y este es antagonizado por FPA008.
- Los niveles de CSF1 se reducen junto con la eliminación de FPA008.
- En presencia de FPA008, cuando CSF1 está elevado, se evaluó la posibilidad de que concentraciones extremadamente elevadas de CSF1 desplazasen a FPA008 del receptor CSF1R en el ensayo de potencia en células de FPA008. Los datos demostraron que concentraciones incluso de 10 µg/ml de CSF1 no afectaron a la potencia de FPA008 o a la inhibición máxima de la señalización de CSF1R.
- No se observó un aumento de rebote en los monocitos CD16+ una vez se eliminó FPA008 en los estudios *in vivo* en animales.

Monocitos CD16⁺: En el estudio de toxicología de GLP, los monocitos CD16+ se redujeron en monos que recibieron 4 infusiones IV semanales de 50 mg/kg o 150 mg/kg de FPA008, lo que concuerda con la necesidad de las vías de CSF1R para soportar el crecimiento y el mantenimiento de esta subpoblación de monocitos *in vivo*. La reducción de monocitos CD16+ se produjo después de 1 semana de administración y se mantuvo a lo largo de los periodos de administración y exposición. Los monocitos CD16+ regresaron a los niveles iniciales normales después de la eliminación de FPA008. La subpoblación de monocitos CD16⁺ no se vio afectada por la administración de FPA008.

Marcadores de resorción ósea: Se evaluaron los marcadores plasmáticos y urinarios de resorción ósea en monos después de dosis repetidas de FPA008. Se redujeron los NTX en orina, los CTx en plasma y TRAP5b. Los efectos fueron reversibles tras la eliminación del FPA008.

5 1.2.3. Estudios de toxicología en animales y observaciones

En la sección 5.3 del MI se proporcionan detalles exhaustivos de los estudios de toxicología en animales. Todos los estudios de toxicidad se llevaron a cabo en macacos comunes, ya que FPA008 no tiene reactividad cruzada con roedores, pero muestra una afinidad de unión *in vitro* similar a CSF1R de macaco común y de ser humano y un perfil de unión a tejidos similar en un estudio de reactividad cruzada en tejidos que comparó un panel de tejidos de ser humano y de macaco común. Se llevaron a cabo cuatro estudios de toxicología *in vivo* en animales usando FPA008: Un estudio farmacocinético (PK)/de tolerabilidad de dosis única con dosis de 3, 10, 30 y 150 mg/kg, un estudio de búsqueda de intervalo de dosis y de toxicidad de la dosis con 4 dosis IV semanales de 3, 10 y 150 mg/kg, un estudio de toxicidad conforme a las GLP de dosis repetidas con 4 dosis IV semanales de 50 mg/kg y 150 mg/kg y una fase de recuperación de 30 semanas y un estudio de toxicidad conforme a las GLP de dosis repetidas con 13 dosis IV semanales de 20, 50 y 100 mg/kg y una fase de recuperación de 29 semanas.

En los estudios de toxicología *in vivo* en macacos comunes, FPA008 se toleró bien en general. Los hallazgos relacionados con el artículo de ensayo incluyeron observaciones clínicas, cambios en la hematología y la química clínica y cambios histológicos. La mayoría de estas observaciones se consideraron no adversas.

1.2.3.1. Edema periorbital

El hallazgo físico más pronunciado fue el edema periorbital reversible, observado tras la exposición prolongada a FPA008. La aparición del edema no mostró una relación evidente con los niveles de exposición, aunque el edema se resolvió tras la eliminación sistémica del fármaco. El edema periorbital es un efecto secundario conocido de los fármacos que afectan a la vía de CSF1 (Ries, 2014).

1.2.3.2. Citorreducción de monocitos

El principal cambio hematológico fue una reducción en los monocitos CD16+ circulantes, lo que se consideró un efecto farmacodinámico (PD). El número reducido de células se normalizó con la eliminación de FPA008 de la circulación.

1.2.3.3. Elevaciones de enzimas

Los efectos en la química clínica relacionados con FPA008 incluyeron niveles séricos elevados reversibles de alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) y creatina cinasa (CK). Estas anomalías de laboratorio no estaban asociadas con cualquier observación histopatológica de lesión hepática, cardíaca o del tejido muscular en la necropsia terminal o durante la recuperación. También se midieron la troponina cardíaca, la troponina esquelética, la mioglobina y la aldolasa durante la parte en vida del estudio y no se detectaron cambios en cualquiera de estos parámetros, lo que confirma adicionalmente la ausencia de lesión hepática o muscular. Los niveles séricos aumentados se atribuyen a una eliminación reducida de las moléculas de ALT, AST y CK del suero a causa de un número reducido de células de Kupffer hepáticas (Radi, 2011). Por consiguiente, las elevaciones de ALT, AST y CK se consideran no tóxicas y un efecto PD indirecto de la exposición a FPA008.

1.2.3.4. Acumulación de matriz extracelular

La observación de histopatología más destacable en ambos estudios esenciales en el momento de la necropsia terminal fue la observación de la expansión reversible de las fibras de colágeno submucosas por un espacio transparente y diversas cantidades de una matriz extracelular (MEC) granular de color azul. Esta observación estuvo presente en una gran variedad de tejidos y generalmente tenía una gravedad de mínima a leve. Se observó de manera más importante en el esófago. Este cambio no se asoció con células inflamatorias o con cualquier indicio de degeneración u otra alteración de las fibras de colágeno, los fibroblastos o las células de músculo liso en el área de expansión. Se ha notificado una observación similar en ratones *op/op* que carecen de CSF1 funcional (Radi, 2009). En esta publicación, los autores supusieron que la reducción de los macrófagos tisulares es la causa probable de la acumulación observada de MEC a causa de la eliminación reducida de los glucosaminoglucanos por parte de macrófagos. Los glucosaminoglucanos, en concreto el ácido hialurónico, son abundantes en el tejido conjuntivo y normalmente se catabolizan por los macrófagos (Radi, 2009). Se considera que este cambio es un efecto PD indirecto de FPA008. No se hallaron pruebas de que la acumulación de la MEC granular de color azul fuese perjudicial; no hubo observaciones clínicas asociadas o cambios en el peso de los órganos que se correlacionasen con las observaciones histopatológicas. Asimismo, estos cambios en la MEC fueron reversibles durante un periodo de recuperación sin fármaco y por tanto, se consideraron no adversos.

1.2.3.5. Otros hallazgos

Hubo un hallazgo único para el estudio conforme a las GLP de 4 semanas en una sola hembra a la que se administró

una dosis de 150 mg/kg. En el momento del sacrificio terminal, se observaron evidencias microscópicas de inflamación leve del epicardio y de vacuolación de los miocitos cardíacos. Se desconoce la trascendencia de este hallazgo, pero no puede descartarse que esté asociado con FPA008. La inflamación epicárdica leve crónica puede ser una lesión previa en los primates no humanos. Sin embargo, la vacuolación de una célula puede ser un indicio temprano de una respuesta celular no específica a estímulos dañinos. No se observó vacuolación de los miocitos en cualquiera de los otros animales tratados. Es importante destacar que esta vacuolación no causó degeneración o necrosis y tampoco causó cambios en los ECG registrados. No se detectaron cambios cardíacos en ninguno de los animales durante la recuperación o en el estudio de toxicidad de 13 semanas. Este evento se consideró un hallazgo adverso en el estudio de toxicidad de 4 semanas.

Asimismo, el aumento del peso orgánico del bazo con hallazgos histopatológicos de hiperplasia folicular de mínima a leve en animales hembra, fue un hallazgo único del estudio de 4 semanas. Se consideró que este hallazgo es de escasa trascendencia y no adverso y no se observó hiperplasia del bazo en el estudio de toxicidad de 13 semanas.

Ya que los macrófagos atrapan a los patógenos para destruirlos (Dale, 2008), el tratamiento con FPA008 puede asociarse con un riesgo aumentado de susceptibilidad a los patógenos intracelulares, tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Leishmania* y otros. Aunque hasta ahora no se han observado infecciones espontáneas en los estudios con animales de FPA008, los protocolos de estudio clínicos contendrán criterios de exclusión para los pacientes que tengan un mayor riesgo. Se hará un seguimiento regular en los pacientes de acontecimientos adversos e infecciones mientras estén en el estudio.

1.2.3.6. Sumario

Se determinó que la dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) para FPA008 era de 100 mg/kg cuando se administró durante 13 dosis semanales a macacos comunes.

1.3. Experiencia clínica con FPA008

En la actualidad se está evaluando FPA008 en un primer ensayo en seres humanos aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo diseñado en 3 partes para estudiar la seguridad, la farmacocinética (PK) y los biomarcadores PD. En la parte 1, se asignó aleatoriamente (3:1) a 8 voluntarios sanos para recibir una sola infusión intravenosa de FPA008 o de placebo, por cada cohorte de dosis de 0,2, 1, 3 o 10 mg/kg. En la parte 2, se asignó aleatoriamente (3:1) a 8 voluntarios sanos para recibir 2 dosis administradas con 14 días de diferencia de FPA008 o placebo, a 1 mg/kg o 3 mg/kg. Las decisiones de aumento de la dosis se basaron en las observaciones de toxicidades limitantes de la dosis (TLD) más los acontecimientos adversos atribuidos más allá del periodo de TLD. La parte 3 consiste en una evaluación sin enmascaramiento de 3 niveles de dosis en pacientes con AR cuya enfermedad no responde a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y que toman una dosis estable de metotrexato. En la parte sin enmascaramiento, tres sujetos por cada nivel de dosis recibirán 2 dosis de FPA008 por vía intravenosa administradas con 14 días de diferencia. Posteriormente, se asignarán aleatoriamente (2:2:1) 30 nuevos sujetos a uno de los dos niveles de dosis de FPA008 o de placebo, respectivamente y se les administrarán 3 dosis por vía intravenosa con 14 días de diferencia. Aún no se dispone de datos de seguridad clínica para los pacientes de la parte 3.

Cuarenta y ocho voluntarios sanos finalizaron las partes 1 y 2 del estudio; de estos sujetos, 36 recibieron FPA008 y 12 recibieron placebo. FPA008 se toleró bien en voluntarios sanos en dosis dobles de hasta 3 mg/kg. Las toxicidades más comunes relacionadas con el tratamiento con FPA008 fueron prurito, edema palpebral con hinchazón facial, fatiga y cefalea. Los acontecimientos fueron de grado 1 o 2 y se resolvieron espontáneamente. A 10 mg/kg, los 6 sujetos tratados con el principio activo experimentaron edema palpebral o inflamación facial moderado (de grado 2), en algunos casos acompañado de hinchazón en manos y pies, visión borrosa y aumento de peso. Los acontecimientos tuvieron una duración de hasta 3 meses y coincidieron con una exposición PK prolongada a este nivel de dosis. Ninguno de los acontecimientos adversos se encuadró en las definiciones del protocolo para las toxicidades limitantes de la dosis.

Se observaron elevaciones dependientes de la dosis de CK de hasta 6,8 veces el límite superior de la normalidad y de lactato deshidrogenasa (LDH) de hasta 2,2 veces el límite superior de la normalidad a dosis de 1 mg/kg y superiores; Se produjo una elevación de AST de hasta 2,1 veces el límite superior de la normalidad a dosis de 3 mg/kg y superiores y se produjo en un mayor porcentaje de voluntarios a medida que aumenta la dosis; y se produjo una leve elevación de ALT de hasta 1,2 veces el límite superior de la normalidad a una dosis de 10 mg/kg en 1 sujeto. Los valores máximos se produjeron 2-8 semanas después de la administración del fármaco, normalizándose habitualmente a las 12 semanas. Estas elevaciones no se asociaron con las manifestaciones clínicas y el cuadro clínico de anomalías en la bilirrubina total, isoenzimas CK o troponina. Fueron reversibles y previsibles debido a la inhibición mediada por FPA008 de las células de Kupffer responsables de su eliminación (Radi, 2011) y se considera que representan un efecto farmacológico de la inhibición de CSF1R en lugar de una lesión tisular.

El perfil de acontecimientos adversos observado en este estudio es relativamente similar al que se ha comunicado en otros compuestos que actúan específicamente en la vía de CSF1R (Cassier, 2014; Tap, 2014).

FPA008 mostró una eliminación mediada por la diana terapéutica saturable dentro del intervalo de dosis evaluado. Las características PK observadas en voluntarios sanos validan la administración de FPA008 una vez cada 2 semanas o con menor frecuencia para mantener la exposición al fármaco deseada. Se observó reducción de los monocitos CD16+, reducción de los biomarcadores de recambio óseo (CTx, TRAP5b) y aumento dependiente de la dosis en las concentraciones séricas de CSF1 e IL34.

1.4. Evaluación de beneficios y riesgos

En general, se predijeron la toxicidad, la PK y la PD de FPA008 en voluntarios sanos basándose en los estudios de toxicología de FPA008 en animales. En el MI se proporcionan más detalles acerca de los estudios de toxicología.

En los estudios de toxicología en animales, FPA008 se toleró bien en animales a altas dosis de hasta 100 mg/kg durante hasta 13 dosis semanales. Se produjeron efectos PD (CSF1 y monocitos CD16+) a niveles de exposición de fármaco muy por debajo de los asociados con acontecimientos adversos o datos analíticos anormales.

Las pruebas obtenidas en modelos de ratón para evaluar el riesgo potencial de toxicidad mediada por fármacos asociada con la interrupción de la señalización de CSF1 e IL34 han demostrado que la eliminación de CSF1, IL34 o CSF1R no es letal. Los ratones con deficiencia de CSF1 muestran pérdida de osteoclastos y muestran deficiencia en algunas células mieloides al nacer (Yoshida, 1990); los ratones con deficiencia de IL34 carecen de células de Langerhans en la epidermis y la microglía en algunas áreas del cerebro (Wang, 2012; Greter, 2012); y los ratones con deficiencia de CSF1R muestran tanto osteoporosis como deficiencia de células de Langerhans y de microglía (Hamilton, 2013).

La unión de FPA008 a CSF1R no produce un efecto agonista, como se observó en experimentos efectuados en FivePrime (se proporcionan los detalles en el MI). Además, FPA008 es un anticuerpo IgG4 y las pruebas *in vitro* han confirmado que no tiene actividad de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC) o de citotoxicidad dependiente de complemento (CDC).

Aunque en la mayoría de pacientes la SVNP se controla mediante intervención local, algunos pacientes presentan o tienen enfermedad crónica o recurrente que no se controla adecuadamente mediante cirugía u otros tratamientos disponibles. El imatinib es eficaz en una minoría de pacientes, pero tiene algunas toxicidades en la diana terapéutica y fuera de esta que limitan su utilidad. Se ha sugerido en estudios preliminares con inhibidores específicos de CSF1R que FPA008 puede ser un tratamiento beneficioso para la SVNP no tratable mediante cirugía, que puede ser una enfermedad que causa debilidad.

2. Objetivos del estudio y criterios de valoración

2.1. Objetivo principal

Fase 1: Determinar la dosis recomendada (DR) de FPA008 en pacientes con SVNP/TTCGtd
Fase 2: Estimar la tasa de remisión objetiva (ORR = CR+PR) de FPA008 en pacientes con SVNP/TTCGtd

2.2. Objetivos secundarios

Caracterizar la seguridad y tolerabilidad de FPA008 en pacientes con SVNP/TTCGtd

Determinar la duración de la remisión en pacientes que responden al tratamiento

Evaluar la farmacocinética de FPA008 en pacientes con SVNP/TTCGtd

2.3. Objetivo exploratorio

Evaluar la farmacodinámica de FPA008 medida por los cambios en los niveles séricos de CSF1, IL34, TRAP5b, CTx y los subconjuntos de monocitos CD14+/CD16+ en sangre completa

Evaluar biopsias sinoviales mediante inmunohistoquímica (IHC) para los marcadores CSF1, CSF1R y CD68 en pacientes seleccionados

Evaluar la concentración de FPA008 en el líquido sinovial y los cambios en la celularidad en pacientes seleccionados

Evaluar los resultados funcionales medidos mediante la puntuación de Ogilvie-Harris desarrollada específicamente para la SVNP y mediante la puntuación de EQ-5D-5L

2.4. Criterios de valoración primarios del estudio

Fase 1: La incidencia de acontecimientos adversos (AA) de grado 3 y de grado 4 y de anomalías analíticas definidas como toxicidades limitantes de la dosis (TLD)

Fase 2: La incidencia de remisiones objetivas confirmadas según RECIST 1.1

5 **2.5. Criterios de valoración secundarios**

Parámetros PK

La incidencia de AA, anomalías analíticas y anomalías en el ECG

10

Duración de la remisión según RECIST 1.1

2.6. Criterios de valoración exploratorios

15 Parámetros PD

Resultados sintomáticos y funcionales medidos mediante la puntuación de Ogilvie-Harris desarrollada específicamente para la SVNP y mediante la puntuación de EQ-5D-5L

20 **3. Diseño y planificación general del estudio**

3.1. Aspectos generales

25 Este es un estudio de fase 1/2. La fase 1 es un estudio sin enmascaramiento de aumento de la dosis, seguridad, tolerabilidad, PK y PD de FPA008. Los pacientes se inscribirán en la fase 1 o la fase 2 del estudio, pero no en ambas.

Los pacientes inscritos recibirán tratamiento en ciclos de 28 días. Cada ciclo consistirá en 2 dosis: en el día 1 y en el día 15.

30 **3.1.1. Periodo de cribado**

Todas las evaluaciones de cribado deben completarse por el investigador y el monitor médico para confirmar que los pacientes cumplen todos los criterios de elegibilidad antes de la primera infusión de FPA008 (apéndice 1). Ha de obtenerse consentimiento informado por escrito para participar en el estudio antes de llevar a cabo cualquier prueba o procedimiento de cribado específica para el estudio. Las evaluaciones de cribado se llevarán a cabo en los 28 días previos a la primera dosis de FPA008 a menos que se especifique otra cosa.

Los AA relacionados con el procedimiento del estudio que se produzcan tras la firma del formulario de consentimiento informado y antes de la administración de la primera dosis de FPA008 se recogerán durante este periodo.

40

3.1.2. Fase 1 (aumento de la dosis)

45 Se continuará con el aumento de la dosis hasta que se alcance la DMT o la dosis máxima factible, reclutando a un mínimo de 3 pacientes en cada cohorte. Los niveles de dosis y la pauta posológica previstos son: Nivel de dosis 1: 1 mg/kg q2w; Nivel de dosis 2: 2 mg/kg q2w; Nivel de dosis 3: 4 mg/kg q2w.

50 Todas las decisiones de aumento de la dosis dependerán de la evaluación de las TLD, la seguridad general y la tolerabilidad y se efectuarán después de que el último paciente en cada cohorte haya terminado el primer ciclo de tratamiento. Las decisiones de aumento de la dosis serán de común acuerdo entre los investigadores y el patrocinador. Antes de comenzar cada nuevo nivel de dosis o de expandir un nivel de dosis existente, se efectuará una teleconferencia en donde los investigadores y el patrocinador revisarán los datos de pacientes, entre los que se incluyen, pero sin limitación, la demografía, la dosis de FPA008, las medicaciones concomitantes, la hematología y química sérica y los AA; y debatirán y documentarán si se considera adecuado acordar el aumento la dosis o expandir un nivel de dosis existente. En caso de que el patrocinador y los investigadores acuerden colectivamente, tras la revisión de los datos de seguridad y farmacocinéticos, que debe emplearse un esquema de aumento de la dosis diferente en lugar del previsto, se permitirá esto último. La revisión de los parámetros de toxicología, PK y PD puede fundamentar decisiones de añadir cohortes con niveles de dosis o pautas posológicas alternativas (por ejemplo, una administración menos frecuente o con una dosis de carga) a fin de alcanzar un objetivo de exposición óptimo.

60 Para las decisiones de aumento de la dosis, se usará el siguiente algoritmo:

Tabla 1: Consideraciones de aumento de la dosis

Número de pacientes con TLD a un nivel de dosis determinado	Regla de decisión de aumento de la dosis
0/3	Se producirá aumento en la siguiente cohorte de mayor dosis

(continuación)

Número de pacientes con TLD a un nivel de dosis determinado	Regla de decisión de aumento de la dosis
1/3	Reclutar tres pacientes más en la misma cohorte
≥2/3	Detener el reclutamiento. Introducir tres pacientes al nivel de dosis inferior, solo si se emplearon tres previamente
1/6	Abrir siguiente cohorte
≥2/6	Detener el reclutamiento. Introducir 3 pacientes más a un nivel de dosis inferior o a un nivel de dosis intermedio en caso de que el nivel de dosis actual sea ≥50 % mayor que el nivel de dosis anterior del mismo modo al descrito anteriormente.

La DMT se define como la dosis más elevada asociada con TLD en menos de un 33 % de los pacientes que reciben FPA008 administrado en los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días. Esta será normalmente la dosis recomendada (DR) para su estudio posterior; sin embargo, basándose en la revisión de los datos de toxicología y PK, la dosis puede ser menor que la DMT. En caso de que no se alcance la DMT y se tolere bien la máxima dosis evaluada de FPA008, se revisarán los datos para evaluar si están justificados aumentos de la dosis adicionales. Puede modificarse el protocolo en caso de que se considere adecuado un aumento de la dosis adicional.

- 5 para su estudio posterior; sin embargo, basándose en la revisión de los datos de toxicología y PK, la dosis puede ser menor que la DMT. En caso de que no se alcance la DMT y se tolere bien la máxima dosis evaluada de FPA008, se revisarán los datos para evaluar si están justificados aumentos de la dosis adicionales. Puede modificarse el protocolo en caso de que se considere adecuado un aumento de la dosis adicional.
- 10 En caso de que no se alcance la DMT durante la fase 1 o de que los ciclos de tratamiento posteriores en la fase 1 proporcionen una perspectiva adicional acerca del perfil de toxicidad, puede seleccionarse una DR basándose en la tolerabilidad general, la toxicidad y la PK.

- 15 En caso de que un paciente no reciba 2 dosis y no complete la evaluación de toxicidad y PK en el ciclo 1 por motivos no relacionados con la toxicidad (por ejemplo, progresión de la enfermedad o retirada del consentimiento), se reclutará a un paciente adicional en la cohorte, de tal forma que la cohorte tenga al menos tres pacientes evaluables para la tolerabilidad a lo largo del ciclo 1. Todos estos debates y decisiones se documentarán como parte del proceso de toma de decisiones de aumento de la dosis.

- 20 No se permite el aumento de la dosis a un paciente por encima de la dosis inicial para cada paciente.

- En caso de que se reduzca la dosis de un paciente a causa de un acontecimiento adverso, puede efectuarse un aumento de la dosis hasta la dosis inicialmente asignada tras la resolución del AA y tras debatirlo y recibir la aprobación del patrocinador. La recurrencia del AA hasta un grado mayor de 2 dará como resultado la reducción permanente de la dosis sin dar oportunidad a volver a aumentar la dosis.
- 25

- Tras completarse el ciclo 1 (periodo de evaluación de toxicidad y PK), los pacientes de la fase 1 pueden participar en un periodo de tratamiento extendido, que comienza en el día 1 del ciclo 2. Se administrará FPA008 cada 2 semanas en ciclos de 4 semanas durante hasta 24 semanas o hasta que se produzca progresión de la enfermedad (en caso de que esto se produzca antes de 24 semanas), haya toxicidad no aceptable, el paciente o el médico decidan interrumpir el tratamiento, se produzca la muerte o el patrocinador finalice el estudio, suponiendo que no haya limitaciones de la disponibilidad del fármaco u otros inconvenientes que puedan impedir que el patrocinador suministre FPA008.
- 30

3.1.3. Fase 2

- 35 El reclutamiento para la fase 2 comenzará cuando el CRC haya identificado la DR, basándose en la toxicidad general, la tolerabilidad, la remisión objetiva, la PK, la PD y estimaciones de exposiciones eficaces extrapoladas de datos de estudios con animales. Se prevé que la DR sea <4 mg/kg. Sin embargo, es posible que los pacientes con SVNP/TTCGtd tengan una exposición al fármaco diferente en relación con los voluntarios sanos. Si el aumento de la dosis continúa hasta más de 4 mg/kg, la DR puede ser o no una DMT, en caso de que se identifique una DMT en la fase 1. Por ejemplo, en caso de que no se alcance una DMT o de que la exposición a la DMT sea mucho mayor que el nivel considerado como necesario para la eficacia o en caso de que los posteriores ciclos de tratamiento proporcionen una perspectiva adicional acerca del perfil de toxicidad, la DR puede ser una dosis diferente, aunque no mayor, que la DMT.
- 40

- 45 Se planea que el tratamiento continúe cada 2 semanas durante hasta 24 semanas (no más de 12 dosis) o hasta que se produzca progresión de la enfermedad.

- 50 En caso de que aparentemente un paciente tenga una mejoría o estabilización de los síntomas con una enfermedad medible estable o mejor mediante IRM, pero experimente acontecimientos adversos no tolerables o de grado 3 o mayor, puede permitirse, previo acuerdo con el patrocinador, una reducción de la dosis de un 25-50 %.

3.2. Procedimientos

- 55 Los pacientes se someterán a evaluaciones de seguridad (TLD y otros AA, constantes vitales, ECG, pruebas

analíticas), determinación del estado funcional (PS) de ECOG y a exámenes físicos (apéndice 1). Además, se tomarán muestras de sangre para análisis PK y PD de todos los pacientes (apéndice 2).

5 se efectuará una IRM de las articulaciones afectadas en la evaluación inicial, a las 4, 8 y 16 semanas tras el inicio del tratamiento. También debe efectuarse una IRM a los 30 días (± 7 días) y a los 90 días (± 7 días), en las visitas de seguimiento al final del tratamiento a menos que se hayan efectuado en las 6 semanas anteriores o en caso de que se haya determinado con anterioridad la progresión del tumor. Los pacientes que no hayan progresado y que entren en la fase de seguimiento a largo plazo deben someterse a una IRM cada 14 (± 2) semanas hasta que se produzca progresión, el paciente se someta a una terapia local (por ejemplo, resección, radiación) o se inicie un nuevo tratamiento sistémico, durante hasta 52 semanas después del C1D1. La remisión según la IRM se evaluará usando RECIST 1.1 y TVS basándose en un informe independiente de radiología centralizado.

10 La evaluación clínica de los criterios de valoración de salud (función, síntomas) se efectuará cada 4 semanas después de la primera administración del fármaco del estudio.

15 La toxicidad se evaluará observando los AA y los cambios en los exámenes físicos, el peso, las constantes vitales, los ECG de 12 derivaciones y las medidas de laboratorio. La evaluación de los AA se efectuará conforme a las guías proporcionadas en los Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI), versión 4.03. También se extraerán muestras de sangre en los puntos de tiempo pautados (apéndice 2) durante el estudio para determinar la concentración sérica del fármaco y de anticuerpos dirigidos contra el fármaco (ADA) (es decir, la respuesta de anticuerpos contra FPA008).

20 En pacientes de los que se disponga de tejidos tumorales de archivo y que hayan formado el formulario de consentimiento informado para muestras de investigación opcionales, se evaluará en el tejido la traslocación génica de *CSF1* en caso de que no se haya efectuado previamente (apéndice 1). Asimismo, se determinarán *CSF1* y los marcadores *CSF1R* y *CD68*.

25 Para los pacientes que firmen el formulario de consentimiento informado pertinente para muestras de investigación opcionales, se obtendrán de los pacientes resecciones de tejido tumoral iniciales (>0.5 cm a <2 cm) y líquido sinovial (si procede) antes de iniciar el tratamiento con FPA008 y después de satisfacer los criterios de elegibilidad. Un anatomopatólogo analizará la muestra de tejido inicial para determinar si el tejido es evaluable. En caso de que la muestra de tejido sea evaluable, se efectuará una biopsia posterior antes del día 1 de administración de FPA008 del ciclo 2 (apéndice 1).

30 Los pacientes reclutados para la fase 1 o la fase 2 del estudio pueden continuar el tratamiento con FPA008 en ciclos de 28 días durante hasta 24 semanas o hasta que se produzca progresión de la enfermedad, toxicidad no tolerable, hasta que el paciente o el médico decidan interrumpir el tratamiento o hasta que el patrocinador decida terminar el estudio. Los pacientes con respuesta que abandonen el tratamiento mientras que siguen en remisión (CR, PR o SD) deben someterse a escáneres de seguimiento a intervalos de 14 (± 2) semanas durante el periodo de seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la remisión, a menos que se inicie otra terapia para el tratamiento de la SVNP/TTCGtd o se retire el consentimiento.

35 Todos los pacientes deben volver a la clínica para tres visitas de seguimiento al final del tratamiento, independientemente de se retire al paciente o este abandone en una visita planeada o a mitad del ciclo.

40 Los AA se evaluarán desde el momento de la administración de la primera dosis de FPA008 hasta 90 días (± 7 días) después de la última dosis de FPA008 (véase la sección 6.2.1.1). Todos los acontecimientos adversos graves (AAG) se registrarán después de la firma del consentimiento informado hasta 90 días (± 7 días) después de la dosis (véase la sección 6.2.1.1).

50 **3.3. Base teórica para el diseño del estudio**

El componente de fase 1 de este estudio es un estudio sin enmascaramiento de aumento de la dosis para evaluar la toxicidad, la PK, la PD y la eficacia preliminar de FPA008 en pacientes con SVNP/TTCGtd. El diseño de aumento de la dosis de 3+3 es convencional para los ensayos preliminares de los nuevos tratamientos contra el cáncer.

60 El componente de fase 2 es un ensayo de una sola etapa diseñado para estimar la tasa de remisión objetiva con una precisión de aproximadamente el 20 %, suponiendo que la tasa de remisión sea similar a la comunicada para PLX3397 y RG.7155, otros potentes inhibidores de la vía de señalización de *CSF1R*. El componente de fase 2 también permitirá una investigación más exhaustiva de la toxicidad, PK y los efectos biológicos de FPA008 en la población objetivo para futuros ensayos.

4. Criterios de elegibilidad y de retirada de pacientes del estudio

65 **4.1. Número planeado de pacientes y centros de estudio**

Fase 1: Se reclutará a aproximadamente 12-15 pacientes con SVNP/TTCGtd. El reclutamiento en la fase 1 continuará hasta que se haya alcanzado la DMT o hasta que se haya definido la DR para la fase 2.

Fase 2: Se reclutará a aproximadamente 30 pacientes con SVNP/TTCGtd. El estudio se llevará a cabo en aproximadamente 12 centros de investigación en América del norte, Europa y Asia.

5

4.2. Criterios de inclusión para participar en el estudio

Los pacientes que se inscriban en la fase 1 o 2 deben cumplir **todos** los criterios de inclusión a continuación:

- 10 1. Comprender y firmar un formulario de consentimiento informado aprobado por la Junta de revisión institucional/Comité de ética independiente antes de cualquier evaluación específica del estudio
2. Edad >18 años
- 15 3. Diagnóstico confirmado histológicamente de SVNP/TTCGtd no operable o tumor potencialmente operable que podría ocasionar una pérdida funcional o morbilidad no aceptable a juicio de un cirujano cualificado o de un comité asesor multidisciplinar (ha de documentarse en el CRF durante el cribado)
- 20 4. SVNP/TTCGtd medible mediante RECIST 1.1 en la IRM
5. Estado funcional de ECOG ≤ 1
6. Estar dispuesto y ser capaz de cumplir con todos los procedimientos del estudio
- 25 7. En pacientes sexualmente activos (es decir, mujeres que puedan quedarse embarazadas, que no hayan sufrido menopausia, definida por 12 meses consecutivos de amenorrea o que no se hayan sometido a un procedimiento de esterilización y varones, que no se hayan sometido a un proceso de esterilización permanente), estar dispuesto a usar 2 métodos anticonceptivos eficaces, de los que uno tiene que ser un método de barrera (preservativo, diafragma o capuchón del cuello de útero/cúpula vagina) hasta 6 meses después de la última dosis de FPA008. Otras medidas contraceptivas eficaces son la esterilización permanente (histerectomía u ooforectomía bilateral o ligadura bilateral de trompas con cirugía o vasectomía) al menos 6 meses antes del cribado. Las mujeres de <55 años deben tener FSH >40. Las pacientes que potencialmente puedan quedarse embarazadas deben tomar una terapia contraceptiva oral o tener un dispositivo intrauterino o implantado durante al menos 90 días antes del estudio o practicar la abstinencia sexual como estilo de vida.

35

No se permitirán exenciones de estos criterios de inclusión.

4.3. Criterios de exclusión para la participación en el estudio

40 Los pacientes que se inscriban en la fase 1 o 2 se excluirán si se cumple cualquiera de los siguientes criterios:

1. Tratamiento previo con un anticuerpo anti-CSF1R
- 45 2. Tratamiento con PLX3397, a menos que se haya interrumpido a causa de intolerancia (es decir, ausencia de progresión durante el tratamiento anterior con inhibidor de cinasa); se permite el tratamiento previo con imatinib o nilotinib
- 50 3. Pruebas de CK y de función hepática (incluyendo ALT, AST y bilirrubina total), fuera del intervalo normal del laboratorio en el cribado
4. Función orgánica o de la médula ósea inadecuada definida como: hemoglobina <10 g/dl, recuento absoluto de neutrófilos <1,5 x 10⁹/l, recuento de plaquetas <100 x 10⁹/l, creatinina sérica >1,5 x LSN o aclaramiento de creatinina calculado <30 ml/min
- 55 5. Cualquier procedimiento quirúrgico de la articulación afectada en las 12 semanas anteriores a la primera administración de dosis del estudio (excepto para la biopsia inicial de la cápsula sinovial, en caso de que se efectúe)
- 60 6. Presencia o antecedentes de trastornos musculares importantes (por ejemplo, miositis), lesión muscular reciente no resuelta o cualquier afección que se sepa que eleva los niveles de CK
7. Antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o de infarto de miocardio <1 año antes de la primera administración del estudio
8. Función cardíaca reducida con NYHA > clase 2
- 65 9. Trastorno cardíaco no controlado o significativo, tal como angina inestable

10. Anomalías significativas en el ECG en el cribado. QTcF >450 ms para varones o >470 ms para mujeres en el cribado
- 5 11. IRM y uso de agentes de contraste intravenosos a base de gadolinio contraindicados
12. Antecedentes de reacción alérgica, anafiláctica o de otro tipo relacionada con la infusión frente a un agente biológico anterior
- 10 13. Tratamiento con una terapia contra el cáncer o participación en otro estudio clínico terapéutico con fármacos en investigación ≤ 28 días antes de la primera dosis de FPA008
14. Antecedentes conocidos de ADA a agentes biológicos anteriores
- 15 15. Antecedentes conocidos de sensibilidad a Tween 20 (polisorbato 20)
16. Consumo regular de leche no pasteurizada o riesgo significativo de exposición a infecciones intracelulares oportunistas, tales como *Listeria* u otros patógenos similares.
- 20 17. Recepción de cualquier vacuna en los 28 días previos al primer día de tratamiento. Se desconoce el efecto de FPA008 a la hora de provocar una respuesta inmunológica de vacuna. Pueden administrarse vacunas contra la gripe o de otro tipo durante el estudio, pero se desconoce el impacto de FPA008 en la seguridad y eficacia de la vacunación.
- 25 18. Infección no resuelta actual o antecedentes de infección activa clínicamente significativa crónica (vírica [por ejemplo, VHB, VHC], bacteriana, fúngica o de otro tipo), que según el criterio del investigador pueda poner en riesgo al paciente a causa de la exposición a un inhibidor de CSF1R
- 30 19. Positivo en la prueba para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
20. Tuberculosis activa
21. Positivo en la prueba para tuberculosis latente en el cribado (prueba Quantiferon)
- 35 22. Antecedentes de neoplasia maligna, excepto:
- Neoplasia maligna cutánea distinta de melanoma curada
 - Cáncer de cuello de útero *in situ*
 - Tumor sólido tratado de manera curativa más de 2 años antes sin evidencias de recidiva
- 40
23. No disponer de un acceso venoso o padecer cualquier afección que interfiera con la administración del fármaco o la extracción de muestras para el estudio
- 45
24. Cualquier afección médica no controlada o un trastorno psiquiátrico que, a juicio del investigador, pueda representar un riesgo para la seguridad del paciente o interferir en la participación en el estudio o la interpretación de los resultados individuales del paciente
- 50 25. Incapacidad para efectuar y/o cumplir con los procedimientos del estudio y de seguimiento.

No se permitirán exenciones de estos criterios de exclusión.

4.4. Retirada y reemplazo de pacientes

- 55 El paciente tiene derecho a interrumpir el tratamiento o de abandonar el estudio en cualquier momento. Los pacientes pueden continuar ciclos repetidos (hasta 6 ciclos) de tratamiento con FPA008 hasta que se cumpla al menos uno de los siguientes criterios:
- 60
- Retirada del consentimiento a solicitud del paciente o a solicitud de su representante legal autorizado
 - Progresión de la enfermedad subyacente del paciente
 - Cualquier acontecimiento que pueda representar un riesgo de seguridad inaceptable para el paciente
- 65
- Cualquier enfermedad intercurrente que pueda afectar en un grado significativo las evaluaciones del estado clínico

y que requieran la interrupción del tratamiento

- Una prueba de embarazo positiva en cualquier momento durante el estudio
- 5 • En el momento en que el patrocinador o su representante autorizado lo solicite (por ejemplo, si se termina el estudio por motivos de seguridad de los pacientes).

10 Se documentará la fecha y el motivo para interrumpir el tratamiento con FPA008 y el investigador tiene que tratar por todos los medios de efectuar las visitas de seguimiento al final del tratamiento. Por seguridad, se efectuará un seguimiento de 90 días (± 7 días) después de la última dosis de FPA008; se efectuará un seguimiento de los pacientes con AAG actuales hasta que estos se resuelvan o estabilicen.

Los datos de pacientes que abandonen de manera prematura se conservarán en la base de datos del estudio.

15 **4.5. Identificación e inscripción de pacientes**

Los pacientes han de ser capaces de proporcionar consentimiento informado por escrito y cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Los investigadores y el patrocinador o su representante legal no concederán excepciones para los criterios de inclusión o exclusión para ningún paciente inscrito en el estudio. Antes de inscribir a un paciente, deben cumplirse todos los criterios de elegibilidad. Se inscribirá en la primera cohorte disponible a los pacientes que cumplan los requisitos para la fase 1 del estudio. En la fase 2, se inscribirá a una cohorte de aproximadamente 30 pacientes. Se inscribirá a un total de 42-45 pacientes en el estudio.

25 El investigador puede repetir las pruebas de laboratorio y las comprobaciones de las constantes vitales/ECG antes de la inscripción en caso de que una observación descalificatoria se considere un error o sea probable que cumpla los criterios de inclusión al repetir la prueba.

5. Fármaco de estudio

30 **5.1. Especialidad farmacéutica de FPA008**

La especialidad farmacéutica en investigación en este estudio es FPA008. El suministro de FPA008 para la investigación se proporcionará a los centros de estudio por el patrocinador (o su representante) y se administrará a los pacientes en el estudio clínico por un profesional sanitario capacitado.

35 A continuación se proporciona una breve descripción de la especialidad farmacéutica de FPA008:

- Formulación: La especialidad farmacéutica de FPA008 comprende 20 mg/ml de FPA008 en un tampón a pH 6,3 que contiene L-histidina 20 mM, L-arginina 142 mM y polisorbato 20 al 0,01 %.
- Forma farmacéutica: La especialidad farmacéutica de FPA008 se suministra para administración IV en forma de una solución acuosa estéril incolora despirogenada en viales de vidrio de tipo 1 ISO6R de 5 ml equipados con tapones de goma de butilo y sellos de aluminio abatibles. Cada vial contiene un mínimo de 5 ml de una solución a 20 mg/ml de FPA008 (aproximadamente 100 mg por vial).
- Condiciones de almacenamiento: 2-8 °C (36-46 °F).
- Los viales y cajas de FPA008 se etiquetarán conforme a los reglamentos locales.

50 **5.2. Administración**

La dosis de FPA008 se administrará a los pacientes en este estudio acorde a su peso.

55 Un farmacéutico de investigación (u otro personal responsable) preparará la solución para administración. Después de calcular el número de viales, según el peso del paciente, se diluirá la especialidad farmacéutica del estudio en aproximadamente 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. El preparado de FPA008 debe administrarse <6 horas después de la preparación (temperatura ambiente). El conjunto para administración IV para la infusión de FPA008 debe contener un filtro en línea de 0,22 μ m o un filtro de jeringa de 0,22 μ m. FPA008 se administrará bajo supervisión médica en una infusión IV de aproximadamente 30 minutos a través de una vena periférica o un catéter venoso central.

65 En caso de que un paciente sufra una reacción a la infusión antes de completarse la infusión, se debe detener la infusión y se tratará inmediatamente al paciente según sus signos y síntomas y conforme al protocolo clínico local. Se puede volver a iniciar la infusión a una velocidad más lenta en caso de que se hayan resuelto todos los signos y síntomas. En caso de que los signos y síntomas no se resuelvan, no debe volver a iniciarse la infusión. Se debe mantener en observación al paciente durante al menos 1 hora tras finalizar la infusión del fármaco del estudio.

Todos los viales son de un solo uso. En el manual de farmacia se proporcionarán instrucciones para la preparación y administración del fármaco del estudio.

5 **5.3. Dosis inicial y modificaciones de la dosis**

El nivel de dosis inicial de FPA008 y los aumentos de la dosis posteriores entre cohortes en la fase 1 se describen en la sección 3.1.2. La dosis de FPA008 en la fase 2 se determinará evaluando los datos de la fase 1 del estudio.

10 **5.3.1. Aumento de la dosis de FPA008 entre cohortes**

15 El aumento de la dosis para la siguiente cohorte se iniciará únicamente después de que la cohorte de dosis anterior haya completado el periodo de TLD. Se debe disponer de datos de seguridad de veintiocho días (periodo de TLD) de al menos 3 pacientes evaluables para toxicidad antes de que el CRC tome una potencial decisión de aumento de la dosis, conforme a lo dispuesto en el reglamento del CRC. En caso de que un paciente en una cohorte carezca de los datos de toxicología adecuados (por ejemplo, a causa de un abandono temprano del estudio o de falta de cumplimiento del protocolo), se reclutará a un paciente adicional en la cohorte.

20 El aumento de la dosis en cada cohorte de dosis sucesiva se producirá de manera escalonada. Toda la información de seguridad relevante para la primera cohorte o la cohorte de dosis anterior se revisará por el CRC.

25 Se planea que el aumento de la dosis continúe hasta que se produzcan toxicidades limitantes de la dosis en 2 o más pacientes en una cohorte. La decisión de abandonar el aumento de la dosis se tomará junto con el patrocinador y los uno o más investigadores dependiendo de si se alcanza la DMT o un nivel de dosis que muestra un efecto farmacodinámico adecuado.

En la cohorte 1, se reclutará inicialmente a 3 pacientes a una dosis inicial de 1 mg/kg de FPA008, administrada por infusión. La aparición de TLD (sección 5.3.3) determinará si se aumentará la dosis en las cohortes posteriores.

30 Las reglas de aumento de la dosis se resumen en la tabla 2.

Tabla 2: Criterios de decisión para el aumento

Número de pacientes con TLD	Acción
0/3	Abrir siguiente cohorte
1/3	Reclutar 3 más en la misma cohorte
≥2/3	Detener el reclutamiento. Introducir 3 pacientes más al nivel de dosis inferior, solo si se emplearon 3 previamente
1/6	Abrir siguiente cohorte
≥2/6	Detener el reclutamiento. Introducir 3 pacientes más a un nivel de dosis inferior o a un nivel de dosis intermedio en caso de que el nivel de dosis actual sea ≥50 % mayor que el nivel de dosis anterior.

35 5.3.1.1. Dosis máxima tolerada

La selección de la DR dependerá de los datos de respuesta clínica, así como de los perfiles PK y PD. El patrocinador y los investigadores pueden decidir interrumpir el aumento de la dosis antes de alcanzar la dosis máxima planeada de 4 mg/kg o, potencialmente, evaluar una dosis mayor (>4 mg/kg) o intermedia (3 mg/kg) en caso de que los datos de toxicidad, PK y PD respalden la evaluación de diferentes niveles de dosis.

40 No se prevé el aumento hasta una DMT, aunque esto puede producirse. En caso de que suceda, La DMT se define como la dosis más elevada asociada con TLD en el ciclo 1 en menos de un 33 % de los pacientes que reciben FPA008 administrado en el día 1 y el día 15 de un ciclo planeado de 28 días.

45 En caso de que no se alcance la DMT durante la fase 1 o de que los ciclos de tratamiento posteriores en la fase 1 proporcionen una perspectiva adicional acerca del perfil de toxicidad, puede seleccionarse la DR dependiendo de la tolerabilidad general, la PK y las estimaciones de exposiciones eficaces, extrapoladas de las evaluaciones clínicas en desarrollo.

50 5.3.1.2. Toxicidad al nivel de dosis más bajo

En caso de que, inesperadamente, se observe que el nivel de dosis de 1 mg/kg sea mayor que una DMT, la decisión acerca de cómo continuar se basará en los datos de toxicidad, tolerabilidad y PK; y serán de común acuerdo entre los investigadores y el patrocinador.

55

Para la cohorte siguiente puede seleccionarse un nivel de dosis menor.

5.3.2. Aumento de la dosis en una cohorte

- 5 No se permite el aumento de la dosis a un paciente por encima de la dosis inicial. En caso de que se reduzca la dosis de un paciente a causa de un AA, puede efectuarse un aumento de la dosis hasta la dosis inicialmente asignada tras la resolución del AA y tras debatirlo y recibir la aprobación del patrocinador. La recurrencia del AA hasta un grado mayor de 2 dará como resultado la reducción permanente dosis sin volver a aumentar la dosis.

10 5.3.3. Toxicidad limitante de la dosis

Las TLD se definen como cualquiera de los siguientes eventos que se producen durante el ciclo 1 de tratamiento y se evalúan por parte del investigador junto con el CRC como relacionadas con FPA008. Según corresponda, los acontecimientos se clasificarán según NCI CTCAE (versión 4.03).

- 15
- Cualquier evento relacionado de grado ≥ 3 excepto lo siguiente:
 - Para los aumentos en ALT, AST o CK sin anomalías clínicas o de laboratorio asociadas, se aplican las siguientes definiciones de TLD:
 - 20 ■ TLD asociada con CK: CK $>10x$ el límite superior de la normalidad (LSN)
 - TLD asociada con ALT o AST:
 - 25 ◇ ALT o AST $>8x$ LSN
 - ◇ ALT o AST $>3x$ LSN y bilirrubina total asociada $>2x$ LSN

Los pacientes de la fase 1 que experimenten una TLD durante el periodo de evaluación de TLD (ciclo 1) serán retirados del tratamiento del estudio. No se requiere que dejen de participar en el estudio aquellos pacientes que experimenten toxicidad en los ciclos posteriores al ciclo 1 que pueda considerarse limitante de la dosis durante el periodo de evaluación de TLD.

30 5.3.4. Criterios de modificación de la dosis

35 Pueden permitirse reducciones de la dosis para pacientes en tratamiento prolongado más allá del periodo de TLD en la fase 1 o cualquier paciente en la fase 2, según las siguientes guías. En caso de que el investigador esté valorando reducciones de la dosis o interrupciones de la administración que no se encuentren en estas guías, será necesario que estas se debatan con y se aprueben por el patrocinador.

40 Los pacientes pueden saltarse hasta 2 dosis consecutivas (hasta 6 semanas entre dosis) a causa de acontecimientos adversos o de otro tipo y pueden continuar con el fármaco del estudio si el acontecimiento vuelve al valor inicial o a un grado ≤ 1 antes de 6 semanas desde la interrupción del tratamiento. La omisión de dosis adicionales durante más de 6 semanas a causa de acontecimientos adversos hará necesario que el paciente abandone el estudio, a menos que lo permita el patrocinador. Los pacientes pueden saltarse dosis durante su participación en el estudio, incluyendo dosis perdidas debido a vacaciones programadas u otros motivos personales, según sea necesario, pero no de más 45 2 dosis seguidas.

La infusión del día 1 del ciclo 2 de FPA008 puede administrarse únicamente tras completarse el periodo de TLD de 28 días. Todas las infusiones posteriores pueden administrarse dentro de un margen de ± 3 días. Los pacientes no deben recibir 2 dosis de FPA008 separadas por menos de 7 días. La primera dosis de cada ciclo se considera el día 1 de cada ciclo, los ciclos se repetirán cada 28 días, a menos que haya retrasos en el tratamiento. Los pacientes pueden tener un retraso del tratamiento del día 1 del ciclo posterior, en tanto que el día 1 de tratamiento sea antes de 6 50 semanas desde el último tratamiento.

55 En caso de que un paciente tenga una elevación de CK $>5x$ LSN pero $<10x$ LSN, puede retrasarse el siguiente tratamiento del estudio programado hasta un máximo de 28 días desde la última dosis de tratamiento administrada, basándose en la evaluación por parte del investigador de los signos, síntomas y hallazgos analíticos adicionales presentes (tabla 3).

60 En caso de elevaciones de ALT o AST:

- En cualquier momento, en caso de que la elevación de ALT o AST sea $>3x$ LSN y esté acompañada de una elevación de la bilirrubina total $>2x$ LSN, se debe interrumpir la administración de FPA008 y se apartará al paciente a un seguimiento de seguridad.
- 65 • Si hay elevación de ALT o AST $>3x$ LSN pero $<5x$ LSN sin bilirrubina $>2x$ LSN, deben repetirse las pruebas en la

siguiente visita programada y si ALT o AST siguen elevadas pero aún <5x LSN, puede retrasarse la dosis hasta un máximo de 28 días. El intervalo mínimo entre 2 dosis consecutivas no puede ser menor de 7 días.

- Si un paciente tiene una elevación de ALT o AST > 5x LSN pero <8x LSN, puede retrasarse el siguiente tratamiento del estudio programado hasta un máximo de 28 días desde la última dosis de tratamiento administrada, basándose en la evaluación por parte del investigador de los signos, síntomas y hallazgos analíticos adicionales presentes.
- En caso de que un paciente experimente un acontecimiento adverso de ALT o AST de grado 3 o mayor atribuido al tratamiento del estudio o una elevación de ALT o AST >8x LSN independientemente de su atribución, debe dejarse de administrar el fármaco del estudio y se debe retirar al paciente del tratamiento del estudio. También debe retirarse el tratamiento para pacientes con elevaciones de ALT o AST >3x LSN acompañadas de una elevación de la bilirrubina total de >2x LSN.

En caso de elevaciones de CK:

- Debe interrumpirse el tratamiento para una elevación de CK > 10x LSN

Tabla 3: Guías de retraso y modificación de la dosis para los acontecimientos relacionados con el fármaco del estudio distintos de ALT, AST y CK

Grado de toxicidad	Dosis de FPA008	Pauta posológica
1	Continuar con un 100 % de la dosis	No se requiere retraso o salto de dosis
2	Continuar con un 100 % de la dosis	No se requiere retraso o salto de dosis
3	Fase 1: Puede continuar al siguiente nivel de dosis menor evaluado (por ejemplo, en caso de que se produzca un AA de grado 3 a 2 mg/kg, el paciente puede continuar a 1 mg/kg) después de recuperarse hasta el nivel inicial o grado 1; En caso de que sea al nivel de dosis más bajo evaluado (es decir, 1 mg/kg), se usa la guía para modificación de la dosis de la fase 2 Fase 2: Continuar con un 75 % de la dosis inicial después de recuperarse hasta el valor inicial o grado 1	Se permite saltarse hasta 2 dosis sin necesidad de que el patrocinador apruebe la continuación
4	Fase 1: Puede continuar al siguiente nivel de dosis menor evaluado (por ejemplo, en caso de que se produzca un AA de grado 3 a 2 mg/kg, el paciente puede continuar a 1 mg/kg) después de recuperarse hasta el nivel inicial o grado 1; Si es al nivel de dosis más bajo evaluado, usar el de fase 2 Fase 2: Continuar con un 50-75 % de la dosis inicial después de recuperarse hasta el valor inicial o grado 1	Se permite saltarse hasta 2 dosis sin necesidad de que el patrocinador apruebe la continuación
Nota: La tabla 3 es de aplicación a acontecimientos adversos distintos de las reglas de ALT, AST y CK anteriores.		

En caso de que se reduzca la dosis de un paciente a causa de un acontecimiento adverso, puede efectuarse un aumento de la dosis hasta la dosis inicialmente asignada tras la resolución del AA y tras debatirlo y recibir la aprobación del patrocinador. La recurrencia del AA hasta un grado mayor de 2 dará como resultado la reducción permanente dosis sin volver a aumentar la dosis.

5.3.5. Interrupciones de la dosis durante la infusión del fármaco en estudio

Debe interrumpirse la infusión de FPA008 si se produce cualquier AA de grado ≥3 durante la infusión. Si se produce broncoespasmo o disnea en un paciente durante la infusión, debe detenerse la infusión.

Asimismo, según el criterio del investigador, puede detenerse o reducir la velocidad de la infusión si se produce un AA menos grave (grado 1 o 2) durante la infusión. Si un AA de grado 3 o menos grave se resuelve antes de 6 horas, puede volver a iniciarse la infusión a la mitad de la velocidad anterior. Si vuelve a aparecer el mismo AA con la misma gravedad en cualquier momento después de iniciar la infusión, debe interrumpirse la infusión y no se volverá a administrar el fármaco del estudio sin consultarlo con el patrocinador (o su representante).

En caso de que un paciente experimente una reacción a la infusión, deben vigilarse sus constantes vitales (temperatura, tensión arterial, pulso y frecuencia respiratoria) durante la infusión, así como cada 30 minutos después de la infusión durante un mínimo de 1 hora y hasta que se resuelva la reacción a la infusión.

Las reacciones de hipersensibilidad sistémica deben tratarse bajo la supervisión directa de un médico y conforme a los protocolos de tratamiento vigentes en el centro de investigación. Sin embargo, en ausencia de dicho protocolo,

debe usarse el protocolo de tratamiento estándar proporcionado en el apéndice 6.

5.4. Enmascaramiento y desenmascaramiento

5 El enmascaramiento y desenmascaramiento no son de aplicación, ya que este es un estudio sin enmascaramiento.

5.5. Recuento de la medicación sobrante

10 El investigador o el personal debidamente cualificado tiene la responsabilidad de mantener registros precisos de recuento de la medicación sobrante durante todo el estudio.

15 El investigador será responsable de devolver al patrocinador (o su representante) toda la medicación no usada y ha de verificarse que el investigador disponga de cualquier suministro restante. Se permite que el centro de investigación destruya los viales de fármaco usados o parcialmente usados de acuerdo con las políticas del centro una vez que el patrocinador (o su representante) haya aprobado su procedimiento de destrucción documentado. Los registros precisos de toda la medicación del estudio recibida, administrada, devuelta y desechada en el centro de investigación deben cuadrarse y registrarse usando un archivo de inventario del fármaco durante y al completarse el estudio.

5.6. Cumplimiento terapéutico del producto en investigación

20 FPA008 solo puede administrarse por personal cualificado del centro. El personal de farmacia capacitado para los requisitos del estudio vigilará el cumplimiento terapéutico con las asignaciones de tratamiento. FPA008 se administrará por infusión a lo largo de aproximadamente 30 minutos a través de una vena periférica o un catéter venoso central por un profesional sanitario capacitado. Se almacenará en el formulario de historia clínica electrónica del paciente (eCFR) la medicación del estudio administrada (fecha, momento de inicio e interrupción y dosis administrada en relación con el tiempo de la preparación).

5.7. Medicación y tratamiento concomitante

30 Todas las medicaciones concomitantes, incluyendo remedios de herbolario y otros no tradicionales deben registrarse en el eCFR. Se recogerán los siguientes parámetros: nombre genérico, vía de administración, fecha de inicio, fecha de finalización, dosificación, frecuencia e indicación. También debe registrarse en el eCRF cualquier cambio en la dosis o pauta de una medicación concomitante.

35 En el cribado, se preguntará a los pacientes acerca de las medicaciones que hayan tomado en los últimos 28 días. En cada visita del estudio posterior, se preguntará a los pacientes acerca de cualquier cambio en la medicación concomitante desde la visita anterior.

40 Durante el estudio, los investigadores pueden prescribir las medicaciones o tratamientos concomitantes que consideren necesarios para proporcionar un tratamiento complementario adecuado, *excepto* para lo que se indica a continuación:

- Otros fármacos o dispositivos en investigación
- Otra medicación sistémica para el tratamiento de la SVNP, tal como imatinib o nilotinib
- 45 • Corticosteroides diarios crónicos ≥ 10 mg/kg de prednisona (o equivalente)

En caso de que un paciente use una medicación prohibida o se someta a intervención del tumor, se informará al patrocinador para que tome una decisión acerca de si se debe retirar al paciente del estudio.

50 Los pacientes pueden comenzar a tomar o seguir tomando medicaciones para el dolor, según se determine por la práctica clínica convencional. Están permitidas las transfusiones según sean necesarias.

55 No se administrará ninguna premedicación rutinaria para la dosis inicial de FPA008. En caso de que un paciente sufra náuseas, vómitos u otros AA relacionados con la infusión, se puede premedicar al paciente con antieméticos, esteroides o antihistamínicos antes de las infusiones posteriores de FPA008 según el criterio del investigador. El tratamiento se administrará según las prácticas habituales del centro y debe registrarse en el eCRF del paciente.

6. Parámetros y métodos de evaluación

60 La seguridad de FPA008 se evaluará controlando los AA y los cambios en los exámenes físicos (incluyendo el peso), constantes vitales, ECG de 12 derivaciones, signos y síntomas relacionados con la enfermedad y medidas analíticas. Se evaluará la inmunogenicidad en muestras de sangre.

6.1. Parámetros de respuesta tumoral

65 Se llevará a cabo una IRM en el cribado (en los 28 días antes de la primera dosis), 4, 8 y 16 semanas después de

comenzar el tratamiento (apéndice 1). Las IRM deben efectuarse antes de 1 semana después de la administración de la dosis, cuando se programe la nueva obtención de imágenes. Deben evaluarse los parámetros de respuesta tumoral de todos los pacientes en las visitas de seguimiento al final del tratamiento a los 30 días (± 7 días) y 90 días (± 7 días), a menos que se haya efectuado una evaluación del tumor en las 6 semanas anteriores o si se determinó con anterioridad que había progresión tumoral.

Las evaluaciones clínicas de los criterios de valoración de salud (función, síntomas) se efectuará en la evaluación inicial, C1D15 (antes de la dosis), C2D1 (antes de la dosis) y después en el día 1 (antes de la dosis) para todos los ciclos posteriores a lo largo de 24 semanas o hasta que se interrumpe el tratamiento.

Debe efectuarse seguimiento de los pacientes que no hayan progresado tras el periodo de seguimiento al final del tratamiento cada 14 semanas (± 2 semanas) (véase la sección 7.2.10) hasta la progresión, el paciente se someta a una terapia local (por ejemplo, resección, radiación) o se inicie un nuevo tratamiento sistémico, durante hasta 52 semanas después del C1D1.

La respuesta se evaluará usando RECIST 1.1 (Eisenhauer, 2009) y la puntuación de volumen total (Tap, 2014) para la enfermedad medible por medios radiológicos. Se usará IRM para la medición radiológica del tumor.

Las mediciones lineales de la SVNP difusa son complicadas por diversos motivos. Ya que los tumores son de naturaleza amorfa y pueden tener una forma fluctuante, la correlación de las medidas lineales en serie con los cambios en el volumen tumoral dependen de dónde se efectúen las mediciones. Sin embargo, el escaso contraste entre el tumor y el tejido adyacente en ciertas ubicaciones limita dónde pueden efectuarse con precisión estas mediciones. Además, las mediciones lineales son altamente vulnerables a variaciones en el plano de sección en las imágenes adquiridas en serie. No obstante, dado el uso tradicional desde hace tiempo de RECIST en ensayos clínicos de oncología, se usarán como referencia en este estudio mediciones lineales de hasta dos ubicaciones tumorales medibles por cada articulación o vaina tendinosa, según las guías RECSIT 1.1.

La respuesta radiológica también se evaluará mediante la TVS. La TVS se ha usado en un estudio de SVNP que demostró un efecto de tratamiento de un inhibidor de tirosina cinasa de CSF1R.

Se cree que el impacto clínico de la SVNP emerge del efecto de masa y del daño estructural local provocado por el crecimiento tumoral en el limitado espacio articular y periarticular. El crecimiento tumoral interfiere con la flexión de la articulación y también puede destruir la integridad estructural y funcional de las articulaciones, a medida que el tumor invade los huesos y tejidos blandos locales. El objetivo de la obtención de imágenes en ensayos clínicos de SVNP es controlar los cambios en el volumen tumoral y controlar cualquier daño asociado en los tejidos locales.

La cuantificación volumétrica de la SVNP difusa es complicada debido a la forma irregular del tumor, el contraste heterogéneo entre el tumor y sus estructuras anexas y la mejora variable por los agentes de contraste intravenosos a base de gadolinio. Por tanto, es difícil delinear los márgenes del tumor en ciertas ubicaciones, lo que hace que la segmentación automatizada no sea fiable y la segmentación manual sea subjetiva. La deposición de hemosiderina normalmente no mejora sustancialmente el contraste, ya que la distribución de la hemosiderina es variable, heterogénea y no siempre está confinada al tumor. Además, puede ser difícil diferenciar entre tumor viable, tejido cicatricial inactivo o acumulaciones de líquido dentro y alrededor de la lesión. En estas circunstancias, la puntuación visual usando escalas ordinales semicuantitativas es normalmente más fiable que la cuantificación volumétrica, como se ha experimentado con las evaluaciones de espesamiento sinovial en ensayos clínicos de artritis. Los ensayos que emplean IRM para la evaluación del tratamiento antiinflamatorio para la artritis se han basado en puntuaciones semicuantitativas.

La escala TVS se basa en incrementos de un 10 % del volumen estimado de la cápsula sinovial distendida al máximo, lo que varía de una articulación a otra o de la vaina tendinosa distendida al máximo (asumiéndose que sea del triple del diámetro del tendón afectado). Por tanto, se asignará una puntuación de 10 a un tumor que tenga el volumen de una cápsula sinovial o una vaina tendinosa distendida al máximo, mientras que un tumor que tenga un 70 % de dicho volumen tendrá una puntuación asignada de 7 y un tumor con el doble de volumen tendrá una puntuación de 20.

Los resultados individuales de los pacientes mediante TVS se clasifican según los criterios a continuación:

- Remisión completa (CR): la lesión desaparece por completo
- Remisión parcial (PR): reducción ≥ 50 % en la puntuación de volumen en relación con el valor inicial
- Enfermedad progresiva (PD): aumento ≥ 30 % en el volumen en relación con la puntuación menor durante el estudio, ya sea durante la evaluación inicial o en otra visita
- Enfermedad estable (SD): no cumple ninguno de los criterios anteriores basados en la puntuación durante el estudio.

Nota: No es necesario repetir durante el cribado las evaluaciones tumorales efectuadas como parte del tratamiento habitual del paciente en los 28 días (4 semanas) de la primera dosis de FPA008.

6.2. Parámetros de toxicidad

5

6.2.1. Parámetros de laboratorio

Las evaluaciones de laboratorio se efectuarán localmente en el laboratorio del centro de investigación según sus métodos establecidos. Antes de comenzar el estudio, el investigador proporcionará al patrocinador (y/o su representante) una lista de los intervalos normales y las unidades de medida.

10

Las muestras de sangre deben tomarse usando técnicas de venopunción convencionales. Se determinarán los siguientes parámetros analíticos (tabla 5) de acuerdo con la pauta de determinaciones (apéndice 1):

15

Tabla 5: Evaluaciones analíticas

Hematología:	
Recuento de glóbulos blancos completo (CBC) y diferencial:	
glóbulos blancos (GB)	plaquetas
ANC	hemoglobina
neutrófilos (%)	hematocrito
eosinófilos (%)	glóbulos rojos (GR)
basófilos (%)	índices de GR:
linfocitos (%)	volumen corpuscular medio (VCM)
monocitos (%)	hemoglobina corpuscular media (HCM)
	concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)
Análisis de orina:	
Tira reactiva (aspecto, color, pH, peso específico, urobilinógeno y sangre oculta), cetonas, proteína, glucosa, bilirrubina, nitrito,	
Si la tira reactiva es positiva (2+ o más) para sangre o proteína, se lleva a cabo un examen microscópico.	
Química clínica:	
albúmina	fosfatasa alcalina
glucosa	ALT (SGPT)
lactato deshidrogenasa (LDH)	AST (SGOT)
Troponinas (cardíaca y esquelética)	isoenzimas CK (en caso de anomalía de CK)
nitrógeno ureico en sangre (BUN)	potasio
calcio	sodio
cloruro	bilirrubina total
dióxido de carbono (CO ₂)	colesterol total
creatinina	proteína total
bilirrubina directa	ácido úrico
fosfato	CK (creatinina cinasa)
Otras pruebas de química:	
Magnesio	
Coagulación:	
INR	APTT
PT	
Prueba del embarazo en suero:	
Solo para mujeres que puedan quedarse embarazadas.	
Otras pruebas:	
Anticuerpos antinucleares (ANA)	

Los resultados analíticos anormales que ocasionen un cambio en el tratamiento del paciente (por ejemplo, retraso de la dosis, necesidad de medicación adicional o de vigilancia) se consideran clínicamente significativos a efectos del presente estudio y se registrarán en la página de AA del eCRF. Los valores que cumplan los criterios de AAG deben comunicarse como AAG.

20

Si el investigador determina que hay una relación entre el AA y el tratamiento farmacológico, esto debe documentarse y anotarse en el eCRF, junto con las contramedidas tomadas.

6.2.2. Constantes vitales

25

Las constantes vitales incluirán la tensión arterial en sedestación, el pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura.

Todas las constantes vitales se registrarán después de que el paciente haya estado en reposo durante al menos 5 minutos. La toma de las constantes vitales se efectuará según la pauta de evaluaciones (apéndice 1).

6.2.3. Electrocardiogramas

5 Se efectuarán ECG de doce derivaciones según la pauta de evaluaciones (apéndice 1). El investigador revisará el ECG, anotará esta revisión en los documentos de origen y anotarán cualquier cambio clínicamente significativo que se produzca durante el estudio como un AA en el eCRF.

6.2.4. Embarazo

10 El embarazo es un criterio de exclusión y las mujeres que puedan quedarse embarazadas no deben estar valorando la posibilidad de quedarse embarazadas durante el estudio. Es obligatoria una prueba del embarazo en suero negativa menos de 5 días antes de la primera dosis del tratamiento con FPA008. Los pacientes con potencial reproductor (hombres y mujeres) deben adoptar 2 métodos contraceptivos eficaces (sección 4.2) durante el estudio y durante 6 meses después del último tratamiento.

6.2.5. Exámenes físicos

20 Se efectuarán exámenes físicos de acuerdo con la pauta de evaluaciones (apéndice 1).

Se efectuará durante el cribado un examen físico completo que incluya la altura y el peso. Deben efectuarse exámenes clínicos completos según la pauta de eventos (apéndice 1).

6.2.6. Inmunogenicidad

25 La inmunogenicidad, definida como una respuesta inmunitaria dirigida contra FPA008, se evaluará midiendo los anticuerpos anti-FPA008 totales de todos los pacientes. Las pruebas de inmunogenicidad consistirán en detección sistemática, confirmación y titulación.

30 Las muestras para la evaluación de la inmunogenicidad se extraerán de cada paciente en los puntos de tiempo indicados en el apéndice 2. Se recogerán muestras para pruebas de inmunogenicidad y se procesarán según las instrucciones proporcionadas en el manual de laboratorio.

6.2.7. Estado funcional de ECOG

35 El estado funcional de ECOG se evaluará en el cribado, en las 72 horas antes de la dosis y hasta el final del periodo de seguimiento al final del tratamiento (apéndice 1).

6.3. Parámetros farmacocinéticos

40 En este estudio, se recogerán muestras para la determinación de FPA008 en suero como se indica en el apéndice 2. La toma de muestras permitirá la determinación de la exposición (ABC), $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{i}n}$ (concentración mínima), CL y $V_{d_{eq}}$. También pueden calcularse otros parámetros PK, tales como la relación de acumulación y la semivida, según lo permitan los datos.

Estas muestras se recogerán y procesarán de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en un manual de laboratorio independiente.

6.4. Parámetros farmacodinámicos

50 Se evaluarán los siguientes criterios de valoración exploratorios (apéndice 2):

- Suero: concentración de ligandos CSF1 e IL34, concentraciones de marcadores de resorción ósea CTx y TRAP5b
- 55 • Sangre completa - niveles de subconjuntos de monocitos CD14+/CD16+

Los procedimientos a continuación (véase el apéndice 1) se aplican únicamente a pacientes que firmen el formulario de consentimiento informado de investigación opcional aplicable; el fin de estos procedimientos es comprender el impacto de FPA008 en los cambios en los biomarcadores locales de inflamación (cápsula sinovial y líquido sinovial) y distribución de FPA008 en la articulación afectada (fluido sinovial):

- Cápsula sinovial (opcional)
 - Se evalúa la traslocación génica de *CSF1* en la biopsia sinovial (si no se ha efectuado previamente) en el

65

- Biopsia sinovial inicial y durante el tratamiento, IHC para:

- CSF1 y CSF1R

- CD68

- Líquido sinovial (opcional)

- Concentración de FPA008; el componente celular para los marcadores anteriores se evalúa mediante IHC.

6.5. Medidas de resultados de pacientes y clínicos comunicadas

Las evaluaciones clínicas de los criterios de valoración de salud (función, síntomas) se efectuará en la evaluación inicial, C1D15 (antes de la dosis), C2D1 (antes de la dosis) y después en el día 1 (antes de la dosis) para todos los ciclos posteriores a lo largo de 24 semanas o hasta que se interrumpe el tratamiento y durante el periodo de seguimiento al final del tratamiento. Se efectuará seguimiento cada 14 semanas (± 2 semanas) de los pacientes que no hayan progresado y que entren en el periodo de seguimiento a largo plazo hasta que se produzca progresión, el paciente se someta a una terapia local (por ejemplo, resección, radiación) o se inicie un nuevo tratamiento sistémico, durante hasta 52 semanas después del C1D1. Se usarán los siguientes instrumentos para la toma de datos de criterios de valoración exploratorios en los resultados de síntomas y funcionales:

- Escala de Ogilvie-Harris (OH) (Apéndice 4): Este instrumento se desarrolló para pacientes con SVNP (Ogilvie-Harris, 1992) y se ha usado en otras publicaciones relacionadas con la SVNP (De Ponti, 2003; Rhee, 2010). Las características de este instrumento incluyen las siguientes:

- Es una medida de un resultado reportado por el facultativo (CRO)

- Se basa en una escala con un intervalo de 0-3 para cada uno de los 4 dominios:

- Dolor

- Sinovitis/efusión

- Amplitud de movimiento

- Capacidad funcional

- Emplea el extremo inferior de la escala (puntuación mínima = 0) para indicar discapacidad grave, dolor y pérdida funcional y los valores más elevados (puntuación máxima = 12) para indicar la ausencia de discapacidad. Las puntuaciones pueden sumarse y clasificarse como se indica a continuación:

- Mal estado (0 - 3 puntos)

- Estado pasable (4 - 6 puntos)

- Buen estado (7 - 9 puntos)

- Estado excelente (10 - 12 puntos)

- Se selecciona para este estudio en relación con otras medidas de resultado específicas de la ubicación (tales como WOMAC, KOOS, etc.) debido a que:

- Puede usarse en cualquier articulación afectada por SVNP

- Es específica para la patología de la SVNP ya que aborda la sintomatología de la SVNP (dolor y sinovitis/efusión)

- Tiene una baja carga de respuestas - 4 "preguntas"

- Sin embargo, solo se ha publicado en pacientes con SVNP en la rodilla y no se ha validado frente a una medida de resultados de referencia, tal como las escalas SF-36 o EQ-5D-5L. Por tanto, en este estudio también se usará en este estudio la escala EQ-5D-5L (un resultado informado por el paciente).

- EQ-5D-5L (apéndice 5): Es una medida genérica bien conocida del estado de salud publicada originalmente en 2001 (Rabin) que incluye las siguientes características:

- Se ha usado en numerosas enfermedades y afecciones crónicas en muchos países
- Es una medida de resultado comunicada por el paciente (PRO)
- 5 - Se usa como una evaluación funcional en un ensayo clínico sobre SVNP (MCS110, Novartis)
- Se basa en una escala en un intervalo de 0-5 para cada uno de los 5 dominios, asociándose el extremo inferior de la escala (puntuación mínima = 0) con un estado de salud de muerte (o peor que muerte) y los valores mayores (puntuación máxima = 100) con un estado de salud perfecto:
- 10
 - (1) Movilidad
 - (2) Cuidados personales
 - 15 ■ (3) Actividades habituales
 - (4) Dolor/malestar
 - 20 ■ (5) Ansiedad/depresión
- También usa una VAS para medir el estado de salud actual de los pacientes en remisión en una línea vertical de 20 cm en la que 0 = "peor estado de salud imaginable" y 100 = "mejor estado de salud imaginable"
- Se ha validado en múltiples países y está disponible en 119 idiomas. Tiene una baja carga de respuestas, con tan solo 6 preguntas y está disponible en varios medios (papel, web y tableta).
- 25

7. Ejecución del estudio

7.1. Planteamiento general de la evaluación de los pacientes

30 Tras un periodo de cribado inicial de hasta 28 días (4 semanas), se tratará a los pacientes con FPA008 cada 2 semanas (± 3 días) en ciclos de 28 días y se administrará FPA008 a lo largo de aproximadamente 30 minutos. Todos los puntos de tiempo de las evaluaciones deben completarse en el espacio de tiempo indicado. Son aceptables las evaluaciones efectuadas antes de que el paciente firme el consentimiento informado solo si se confirma que hayan sido un

35 tratamiento estándar.

La pauta de evaluaciones detalladas de los pacientes se muestra en el apéndice 1 y el apéndice 2. Las instrucciones para la toma de muestras y el procesado de los datos PK, PD y de inmunogenicidad se describen en un manual de laboratorio independiente específico para el protocolo.

40

7.2. Evaluaciones del estudio y procedimientos por cada visita

7.2.1. Periodo de cribado (día -28 a día 0)

45 Los pacientes que hayan consentido en participar en el estudio se someterán a evaluaciones de cribado en los 28 días (4 semanas) antes de la administración de la primera infusión de FPA008 (a menos que se indique otra cosa). Para determinar si el paciente cumple todos los criterios de inclusión y no infringe los criterios de exclusión, se efectuarán los siguientes procedimientos (apéndice 1):

- 50 • Debe obtenerse consentimiento informado firmado y por escrito antes de cualquier procedimiento específico del estudio
- Historial médico y de enfermedades completo
- 55 • Características demográficas e iniciales
- Constantes vitales (tensión arterial en sedestación, el pulso, frecuencia respiratoria y temperatura [°C] después de 5 minutos de reposo)
- 60 • Examen físico completo, incluyendo el peso y la altura
- Evaluación del estado funcional de ECOG
- ECG de 12 derivaciones (necesario en el cribado y si está clínicamente indicado durante el estudio)
- 65 • Comunicación de AA, si procede

- Documentación de las medicaciones anteriores y concurrentes
- 5 • Prueba Quantiferon (para la TB latente)
- Analíticas clínicas indicadas en la tabla 5 (entre las que se incluyen ANA)
- Evaluaciones de Ogilvie-Harris y EQ-5D-5L
- 10 • Tejido de archivo opcional
- Biopsia sinovial opcional
- Aspirado de líquido sinovial opcional
- 15 • Prueba del embarazo en suero (gonadotropina coriónica humana-beta [β -HCG]), ≤ 5 antes día 1 del ciclo 1 para mujeres que puedan quedarse embarazadas
- Imágenes radiológicas: se llevará a cabo una IRM de las una o más articulaciones afectadas en los 28 días antes de la primera infusión de FPA008. En caso de que la IRM se efectúe como parte del tratamiento estándar del paciente antes de los 28 días de la primera infusión del estudio no es necesario repetirla si se proporciona la documentación de los resultados y es adecuada para una evaluación.
- 20

25 **Nota:** Debe remitirse al patrocinador (o su representante) un formulario de registro del paciente específico para el protocolo para confirmar la elegibilidad del paciente antes de iniciar el tratamiento del estudio.

7.2.2. Asignación de tratamiento (Asignación de dosis)

30 Este es un estudio sin enmascaramiento. El número de inscripciones se remitirán por fax o correo electrónico al investigador (o su representante). El patrocinador (o su representante) mantendrá registros del número de pacientes tratados en una cohorte específica y determinará a qué cohorte de tratamiento se asignará a los pacientes inscritos.

7.2.3. Fases 1 y 2: Ciclo 1, Día 1

35 Se realizarán los siguientes procedimientos:

- Antes de la infusión de FPA008 (antes de ≤ 72 horas, a menos que se indique otra cosa):
 - 40 - Verificación de la elegibilidad
 - Actualización del historial médico y de enfermedades para registrar cualquier cambio desde el cribado
 - Comunicación de AA, si procede
 - 45 - Revisión de las medicaciones concomitantes
 - Registro del peso
 - 50 - Constantes vitales (tensión arterial en sedestación, el pulso, frecuencia respiratoria y temperatura [$^{\circ}$ C] después de 5 minutos de reposo)
 - Evaluación del estado funcional de ECOG
 - Análisis clínicos de toxicología, con la excepción del análisis de orina y de ANA, como se indica en la tabla 5
 - 55 - La β -hCG sérica (evaluada por los laboratorios locales) se efectuará ≤ 5 días antes de la primera dosis de FPA008 solo en mujeres que puedan quedarse embarazadas
 - Recogida de muestras para PK, ADA, biomarcadores séricos y monocitos CD14+/CD16+ (en ≤ 4 horas) como se indica en el apéndice 2.
 - 60
- Administración del fármaco del estudio: Se administra FPA008, mediante infusión IV a lo largo de aproximadamente 30 minutos
- 65 • Después de la administración de FPA008:

- Recogida de muestras para PK, biomarcadores séricos y monocitos CD14+/CD16+ (± 5 min) como se indica en el apéndice 2.
- 5 - Constantes vitales después de la dosis (frecuencia cardíaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura [°C] en sedestación después de 5 minutos de reposo) en los siguientes puntos de tiempo tras completarse la infusión IV:
o 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos y 1 hora
- Comunicación de AA, si procede
- 10 - Revisión de las medicaciones concomitantes

7.2.4. Fases 1 y 2: Ciclo 1, Día 2

- 15 Recogida de muestras para PK, biomarcadores séricos y monocitos CD14+/CD16+ como se indica en el apéndice 2.
- Comunicación de AA, si procede
- Revisión de las medicaciones concomitantes
- 20

7.2.5. Fases 1 y 2: Ciclo 1, Día 8

Los pacientes del estudio volverán al centro del estudio en el día 8 (± 2 días). No se administrará tratamiento.

- 25 Se efectuarán las siguientes evaluaciones:
 - Constantes vitales (tensión arterial en sedestación, el pulso, frecuencia respiratoria y temperatura [°C] después de 5 minutos de reposo)
 - 30 • Análisis clínicos de toxicología, con la excepción de ANA, como se indica en la tabla 5
 - Recogida de muestras para PK, biomarcadores séricos y monocitos CD14+/CD16+ como se indica en el apéndice 2.
 - 35 • Comunicación de AA, si procede
 - Revisión de las medicaciones concomitantes

7.2.6. Fases 1 y 2: Ciclo 1, Día 15

- 40 Los pacientes del estudio volverán al centro del estudio en el día 15 y se efectuarán las siguientes evaluaciones.
 - Antes de la infusión de FPA008 (antes de ≤ 72 horas, a menos que se indique otra cosa):
 - 45 - Registro del peso
 - Constantes vitales (tensión arterial en sedestación, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura [°C] después de 5 minutos de reposo)
 - 50 - Análisis clínicos de toxicología, con la excepción del análisis de orina y de ANA, como se indica en la tabla 5
 - Evaluaciones de Ogilvie-Harris y EQ-5D-5L
 - Recogida de muestras para PK, ADA, biomarcadores séricos y monocitos CD14+/CD16+ (en ≤ 4 horas) como se indica en el apéndice 2
 - 55 - Actualización del historial médico y de enfermedades
 - Comunicación de AA, si procede
 - 60 - Revisión de las medicaciones concomitantes
 - Administración del fármaco del estudio: Se administra FPA008, mediante infusión IV a lo largo de 30 minutos
 - 65 • Después de la administración de FPA008:

- Recogida de muestras para PK 15 minutos (± 5 min) después de finalizar la infusión (como se indica en el apéndice 2)
- 5 - Constantes vitales después de la dosis (frecuencia cardíaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura [$^{\circ}$ C] en sedestación después de 5 minutos de reposo) en los siguientes puntos de tiempo tras completarse la infusión IV:
 - o 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos y 1 hora
- 10 - ECG de 12 derivaciones (aproximadamente 30 minutos después de la dosis tras la recogida de la muestra PK/PD)
- Comunicación de AA, si procede
- 15 - Revisión de las medicaciones concomitantes

7.2.7. Fase 1: Final del ciclo 1

Para los pacientes de la fase 1, si al final del ciclo 1 el investigador determina que el paciente puede beneficiarse de continuar la administración de FPA008, puede ofrecerse la entrada en el periodo de tratamiento extendido.

En caso de que el paciente continúe durante el periodo de tratamiento extendido (ciclo 2 y posteriores), se efectúan los procedimientos indicados en la sección 7.2.8.

En caso de que el paciente no cumpla los requisitos para recibir dosis adicionales de FPA008, el paciente volverá a la clínica para las visitas de seguimiento al final del tratamiento.

7.2.8. Tratamiento extendido de la fase 1/Ciclo 2 de la fase 2 y ciclos posteriores

El tratamiento extendido de la fase 1 puede comenzar en el día 1 del ciclo 2. Se interrumpirá la administración en caso de que el paciente experimente o bien progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable.

En cada visita de infusión, los pacientes permanecerán en el sitio del estudio después de cada administración de FPA008 hasta que se completen todas las evaluaciones después de la dosis para evaluar la toxicidad. Se efectuarán las siguientes evaluaciones en cada visita, a menos que se indique otra cosa (apéndice 1):

7.2.8.1. Fases 1 y 2: Ciclo 2 y ciclos posteriores, Día 1

Antes de cada infusión del fármaco del estudio (antes de ≤ 72 horas, a menos que se indique otra cosa):

- 40 - Constantes vitales (frecuencia cardíaca, presión sanguínea, frecuencia respiratoria y temperatura [$^{\circ}$ C] en sedestación después de 5 minutos de reposo)
- Examen físico completo que incluye el peso en los ciclos 2, 4 y 6
- 45 - Evaluación del estado funcional de ECOG
- Evaluaciones de Ogilvie-Harris y EQ-5D-5L
- 50 - Análisis clínicos de toxicología, con la excepción del análisis de orina y de ANA, como se indica en la tabla 5
- Recogida de muestras para PK, ADA, biomarcadores séricos y monocitos CD14+/CD16+ (en ≤ 4 horas) en el día 1 de los ciclos 2, 3 y 5, como se indica en el apéndice 2
- 55 - Las IRM de las una o más articulaciones afectadas usando los mismos parámetros físicos o radiológicos usados para evaluar las mediciones tumorales iniciales se deben efectuar 1 semana antes de C2D1, C3D1 y C5D1
- Biopsia sinovial opcional hasta -2 días antes de la administración de la dosis (solo ciclo 2) como se indica en el apéndice 1
- 60 - Aspirado de líquido sinovial opcional hasta -2 días antes de la administración de la dosis (solo ciclo 2) como se indica en el apéndice 1
- Comunicación de AA, si procede
- 65 - Revisión de las medicaciones concomitantes

Administración del fármaco del estudio: Se administra FPA008, mediante infusión IV a lo largo de aproximadamente 30 minutos

Administración del fármaco después del estudio:

- 5
- Constantes vitales después de la dosis (frecuencia cardíaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura [°C] en sedestación después de 5 minutos de reposo) en los siguientes puntos de tiempo tras completarse la infusión IV:
- 10
- 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos y 1 hora
 - Recogida de muestras para PK 15 minutos (± 5 min) después del final de la infusión en el día 1 de los ciclos 3 y 5 (apéndice 1).
- 15
- Comunicación de AA, si procede
 - Revisión de la medicación concomitante

7.2.8.2. Fases 1 y 2: Ciclo 2 y ciclos posteriores, Día 15

- 20
- Antes de cada infusión del fármaco del estudio (antes de <72 horas, a menos que se indique otra cosa):
- Constantes vitales (frecuencia cardíaca, presión sanguínea, frecuencia respiratoria y temperatura [°C] en sedestación después de 5 minutos de reposo)
- 25
- Análisis clínicos de toxicología, con la excepción del análisis de orina y de ANA, como se indica en la tabla 5
 - Comunicación de AA, si procede
- 30
- Revisión de las medicaciones concomitantes

Administración del fármaco del estudio:

- 35
- Se administra FPA008, mediante infusión IV a lo largo de aproximadamente 30 minutos

Administración del fármaco después del estudio:

- 40
- Constantes vitales después de la dosis (frecuencia cardíaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura [°C] en sedestación después de 5 minutos de reposo) en los siguientes puntos de tiempo tras completarse la infusión IV:
 - 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos y 1 hora
 - ECG de 12 derivaciones (aproximadamente 30 minutos después de la dosis tras la recogida de la muestra PK/PD)
- 45
- Comunicación de AA, si procede
 - Revisión de la medicación concomitante

7.2.9. Periodo de seguimiento al final del tratamiento

- 50
- Los pacientes volverán al centro de estudio tres veces, aproximadamente a los 30 días (± 7 días), 60 días (± 7 días) y 90 días (± 7 días) después de la última infusión de FPA008, hasta completar el periodo de seguimiento al final del tratamiento.
- 55
- Se realizarán las siguientes evaluaciones:
- Constantes vitales (pulso, presión sanguínea, frecuencia respiratoria y temperatura [°C] en sedestación después de 5 minutos de reposo)
- 60
- ECG de 12 derivaciones solo en la visita de seguimiento al final del tratamiento a los 30 días (± 7 días)
 - Examen físico completo solo en la visita de seguimiento al final del tratamiento a los 30 días (± 7 días). También se registrará el peso en todas las visitas
- 65
- Evaluación del estado funcional de ECOG

- Análisis clínicos de toxicidad como se indican en la tabla 5 (entre los que se incluyen ANA solo en la visita de seguimiento al final del tratamiento a los 30 días (± 7 días))
- 5 • Recogida de muestras para PK, ADA, biomarcadores séricos y monocitos CD14+/CD16+ como se indica en el apéndice 2
- β -hCG sérica (evaluada por los laboratorios locales) en mujeres que pueden quedarse embarazadas
- 10 • IRM de las una o más articulaciones implicadas, evaluaciones de Ogilvie-Harris y EQ-5D-5L en las visitas de seguimiento al final del tratamiento a los 30 días (± 7 días) y 90 días (± 7 días). Estas pueden omitirse si se llevan a cabo 6 semanas antes o si se ha determinado previamente progresión tumoral. Se efectuará seguimiento de los pacientes que no hayan mostrado progresión al finalizar el tratamiento y que estén de acuerdo en continuar participando en el estudio cada 14 (± 2) semanas hasta que se produzca progresión, el paciente se someta a una terapia local (por ejemplo, resección, radiación) o se inicie un nuevo tratamiento sistémico, durante hasta 52 semanas después del C1D1.
- 15 • Comunicación de AA, si procede
- Revisión de las medicaciones concomitantes
- 20

7.2.10. Periodo de seguimiento a largo plazo

Los pacientes que no hayan mostrado progresión deben continuar en el seguimiento a largo plazo tras completarse el periodo de seguimiento al final del tratamiento. Se efectuará un seguimiento de los pacientes cada 14 semanas (± 2 semanas) hasta que se produzca progresión, el paciente se someta a una terapia local (por ejemplo, resección, radiación) o se inicie un nuevo tratamiento sistémico, durante hasta 52 semanas después del C1D1.

Se realizarán las siguientes evaluaciones:

- 30 • Análisis clínicos de toxicología, con la excepción del análisis de orina y los ANA
- Recogida de muestras para PK, ADA, biomarcadores séricos y monocitos CD14+/CD16+ como se indica en el apéndice 2
- 35 • IRM de las una o más articulaciones implicadas, evaluaciones de Ogilvie-Harris y EQ-5D-5L
- Comunicación de AA para acontecimientos adversos presentes que se consideren relacionados con el tratamiento del estudio, si procede
- 40 • Comunicación de las medicaciones concomitantes (terapia local (por ejemplo, resección, radiación) o solo una nueva terapia sistémica)

8. Métodos estadísticos

45 Antes de bloquear la base de datos, se finalizará un plan de análisis estadístico individual (SAP), que proporciona métodos detallados para los análisis indicados a continuación.

Se describirá y justificará cualquier desviación respecto de los análisis planeados en el informe consolidado del estudio.

50 8.1. Pacientes del estudio

8.1.1. Destino final de los pacientes

55 Se presentará el número y el porcentaje de pacientes en los que se puedan evaluar las TLD, la toxicidad, la eficacia, la PK y la PD. También se resumirán los motivos de abandono.

8.1.2. Desviaciones del protocolo

60 Se proporcionará un sumario del número y el porcentaje de pacientes con desviaciones del protocolo según el tipo de desviación. Las desviaciones se definirán en el SAP antes de bloquear la base de datos.

8.1.3. Poblaciones de análisis

Para el estudio se definen las siguientes poblaciones de análisis:

- 65 • Población para toxicidad – todos los pacientes que hayan recibido cualquier porción de al menos una dosis de

FPA008.

- Población en la que puede evaluarse la TLD – todos los pacientes inscritos en la fase 1 del estudio que recibieron al menos 2 dosis de FPA008 y completaron el ciclo 1 de tratamiento o que experimentaron una TLD en el ciclo 1.
- Población en la que puede evaluarse la PK – todos los pacientes que hayan recibido al menos una dosis de FPA008 y de los que se hayan extraído evaluaciones PK adecuadas para la determinación del perfil PK.
- Población en la que puede evaluarse la eficacia – todos los pacientes que cumplan los criterios de elegibilidad, reciban al menos 1 dosis de FPA008, tengan lesiones tumorales medibles en la evaluación inicial y tengan al menos 1 evaluación de la enfermedad después de la evaluación inicial.
- Población con intención de tratar (ITT) – todos los pacientes inscritos. Los pacientes sin evaluación de la enfermedad después de la evaluación inicial se considerarán como no sensibles.

8.2. Consideraciones generales

Todos los análisis serán descriptivos y se presentarán según en grupo de dosis y de manera general, según sea adecuado. Los datos de pacientes de la fase 2 se resumirán como un grupo separado. También se resumirán los datos de todos los pacientes a los que se administra la DR. Los datos recogidos en este estudio se presentarán usando tablas de resumen y listas de datos de pacientes. Las variables continuas se resumirán usando análisis estadístico descriptivo, de manera específica, el número de casos válidos, media aritmética, mediana, desviación típica (DT), mínimo y máximo. Las variables categóricas se resumirán mediante frecuencias y porcentajes.

Solo se necesitará modificar el protocolo para documentar un cambio en los métodos de análisis de datos descritos en el protocolo solo en caso de que altere una característica principal del protocolo. El SAP se finalizará antes de bloquear la base de datos. Se describirá y justificará en el informe de estudio clínico cualquier cambio en los métodos descritos en el SAP final.

8.3. Demografía, características iniciales y medicaciones concomitantes

Los datos demográficos, el historial médico, otras características iniciales, las enfermedades concomitantes y la medicación concomitante se resumirán por cohorte y en general. Para determinar que se cumplen los criterios para la ejecución del estudio, se proporcionarán las tablas y los listados correspondientes. Estos incluirán una evaluación de las desviaciones del protocolo, el recuento de medicación sobrante y otros datos que puedan tener impacto en la ejecución general del estudio.

8.4. Cumplimiento terapéutico

La administración del tratamiento se resumirá por cohorte de manera que incluya la administración de la dosis, las modificaciones o retrasos de la dosis, la dosis acumulada, la dosis promedio, el número de infusiones y la duración del tratamiento.

8.5. Análisis de la respuesta tumoral

Se clasificará a los pacientes según su mejor remisión tumoral general (remisión completa [CR], remisión parcial [PR], enfermedad estable [SD] o enfermedad progresiva [PD]). Se calcularán las frecuencias, proporciones e IC al 95 % exactos de los pacientes, cuando sea adecuado, estratificados según su mejor remisión tumoral general. Además, se clasificará que los pacientes con una mejor remisión tumoral general de CR o PR con una duración de al menos 4 semanas (28 días) tienen una remisión tumoral objetiva. Se presentará un listado de pacientes con una remisión tumoral objetiva.

La remisión de los pacientes se clasificará mediante RECIST 1.1 y la puntuación de volumen total. La puntuación de volumen tumoral clasifica la remisión según las siguientes definiciones: remisión completa [(CR) la lesión desaparece por completo al final del estudio], remisión parcial [(PR) reducción ≥ 50 % en la puntuación de volumen respecto del valor inicial], enfermedad progresiva [(PD) aumento ≥ 30 % en el volumen en relación con la puntuación menor durante el estudio, ya sea esta en la evaluación inicial o en otra visita] o enfermedad estable [(SD) no cumple ninguno de los criterios anteriores basados en la puntuación durante el estudio].

Además de una revisión local, todas las IRM se revisarán de manera centralizada y se determinará la concordancia entre las evaluaciones locales y centrales de la respuesta tumoral.

La duración de la remisión se calculará como el número de días desde la primera observación documentada de remisión general (CR o PR) hasta la primera observación documentada de progresión de la enfermedad o muerte, lo que suceda primero. Los pacientes que sigan vivos y libres de progresión en el momento del análisis de datos se someterán a censura estadística de su última evaluación de respuesta tumoral.

En los pacientes que responden de manera adecuada, de tal forma que se toma la decisión de operar la enfermedad residual, se someterá a censura estadística la duración de la respuesta en el momento de la intervención quirúrgica.

5 8.6. Análisis de toxicidad

Se efectuarán por separado análisis de toxicidad en ambas fases del estudio y para todos los pacientes combinados. En los análisis de toxicidad se incluirán datos de todos los pacientes que reciban cualquier porción de al menos 1 dosis de FPA008. Se tabularán y resumirán los AA, la información analítica, las constantes vitales, el estado funcional de ECOG, el peso, los ECG y las medicaciones/procedimientos concomitantes.

Los AA se resumirán en general y con resúmenes separados para los AA graves, los AA que desembocan en interrupción, los AA que desembocan en la muerte y los AA de grado 3 o mayor según NCI CTCAE, versión 4.03.

15 El peso y las constantes vitales se resumirán de manera descriptiva (N, media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo). El estado funcional de ECOG se resumirá categórica y descriptivamente.

Se proporcionarán tablas de evolución que presentan los recuentos y porcentajes de pacientes clasificados según el grado inicial y el grado máximo en el tratamiento para los datos de laboratorio por cohorte y en general. Un cambio de laboratorio notable se define como una variación desde un grado inicial 0 a un grado 3 (no hematológico) o un grado 4 (hematológico) durante el tratamiento o una variación de un grado 1 inicial a un grado 4 durante el tratamiento. Se presentarán en una tabla el número y el porcentaje de pacientes con cambios analíticos notables por cohorte y en general.

25 8.7. Análisis de eficacia

Los análisis de eficacia serán descriptivos. La tasa de remisión general se resumirá con las frecuencias y los porcentajes. La duración de la respuesta para los pacientes con CR y PR se resumirá con estadística descriptiva (N, media aritmética, desviación típica, mediana, mínimo y máximo) así como categóricamente. La remisión y la duración de la remisión se determinarán usando RECIST 1.1. Se usará la metodología de Kaplan-Meier para resumir la duración de las respuestas y la PFS.

8.8. Análisis farmacocinéticos

35 Los datos de concentración sérica de FPA008-tiempo individuales y medios (\pm DT) se presentarán en una tabla y se representarán según el nivel de dosis. Los parámetros PK de FPA008 se calcularán a partir de los datos de concentración del fármaco en suero-tiempo usando un método de análisis no compartimental (NCA) con entrada de infusión intravenosa en Phoenix WinNonLin (Certara LP, St. Louis, MO). Pueden valorarse métodos alternativos. Los parámetros PK estimados individuales y promedio (\pm DT) se presentarán en una tabla y se resumirán según el nivel de dosis. Pueden emplearse otras estadísticas descriptivas para los datos de concentración sérica de FPA008-tiempo y los parámetros PK estimados. Se evaluará siempre que sea posible la proporcionalidad de la dosis, la acumulación del fármaco y la consecución de un equilibrio.

Se evaluará el impacto de la inmunogenicidad sobre la exposición a FPA008.

45 8.9. Análisis provisionales

No se planean análisis provisionales formales.

50 Los datos de toxicidad serán revisados rutinariamente por el patrocinador y la CRO. En la fase 1, el patrocinador (y/o su representante) y los uno o más investigadores revisarán los datos de seguridad de cada cohorte de dosis antes del aumento o la reducción de la dosis. Se presentarán cuando estén disponibles los datos de acontecimientos adversos del periodo de tratamiento extendido a los monitores médicos.

55 8.10. Determinación del tamaño de la muestra

En general, se acepta como adecuado para determinar la seguridad de aumentar las dosis de nuevos fármacos oncológicos tres pacientes por grupo de dosis, aumentándose el tamaño de la muestra a 6 en caso de TLD. En caso de que se observe una TLD en 1 de 3 pacientes, se inscribirá a 3 pacientes adicionales al mismo nivel de dosis. Se continuará con el aumento de la dosis hasta que 2 de los 3-6 pacientes tratados a un nivel de dosis experimenten una TLD. La DMT se define como la dosis máxima a la que <33 % de los pacientes experimenta una TLD durante el ciclo 1. Tras determinarse una DMT, pueden inscribirse pacientes adicionales a dicho nivel de dosis para caracterizar adicionalmente la toxicidad, la PK, la PD y la eficacia preliminar de FPA008. Se prevé la inscripción de 12-15 pacientes en la fase 1.

65 Con el objetivo de estimar la ORR de FPA008 en pacientes con SVNP/TTCGtd, se estima que se inscribirá a

aproximadamente 30 pacientes en la fase 2. Asimismo, se inscribirá a un total de aproximadamente 33 a 36 pacientes en la DR general. La tabla 6 a continuación presenta el IC al 95 % correspondiente y la precisión para diversos tamaños de muestra y las tasas de remisión observadas (Agresti, 1998).

5

Tabla 6: Probabilidad de pacientes con respuesta

Tamaño de la muestra	Tasa de remisión observada	IC del 95 %	Precisión (mayor longitud del IC unilateral)
30	15/30 (50 %)	del 33,2 % al 66,9 %	~17 %
	16/30 (53 %)	del 36,1 % al 69,8 %	~17 %
	17/30 (57 %)	del 39,2 % al 72,6 %	~18 %
	18/30 (60 %)	del 42,3 % al 75,4 %	~18 %
	19/30 (63 %)	del 45,5 % al 78,2 %	~17 %
	20/30 (67 %)	del 48,7 % al 80,9 %	~18 %
	21/30 (70 %)	del 52,0 % al 83,5 %	~18 %
	22/30 (73 %)	del 55,4 % al 86,0 %	~18 %
	23/30 (77 %)	del 58,8 % al 88,5 %	~18 %
	24/30 (80 %)	del 62,3 % al 90,9 %	~18 %
35	17/35 (49 %)	del 33,0 % al 64,4 %	~16 %
	18/35 (51 %)	del 35,6 % al 67,0 %	~16 %
	19/35 (54 %)	del 38,2 % al 69,5 %	~16 %
	20/35 (57 %)	del 40,8 % al 72,0 %	~16 %
	21/35 (60 %)	del 43,5 % al 74,5 %	~16 %
	22/35 (63 %)	del 46,3 % al 76,9 %	~17 %
	23/35 (66 %)	del 49,1 % al 79,2 %	~17 %
	24/35 (69 %)	del 51,9 % al 81,6 %	~17 %
	25/35 (71 %)	del 54,8 % al 83,8 %	~16 %
	26/35 (74 %)	del 57,8 % al 86,0 %	~16 %
	27/35 (77 %)	del 60,7 % al 88,2 %	~16 %
28/35 (80 %)	del 63,8 % al 90,3 %	~16 %	
40	20/40 (50 %)	del 35,2 % al 64,8 %	~15 %
	21/40 (53 %)	del 37,5 % al 67,1 %	~15 %
	22/40 (55 %)	del 39,8 % al 69,3 %	~15 %
	23/40 (58 %)	del 42,2 % al 71,5 %	~16 %
	24/40 (60 %)	del 44,6 % al 73,7 %	~15 %
	25/40 (63 %)	del 47,0 % al 75,8 %	~16 %

(continuación)

Tamaño de la muestra	Tasa de remisión observada	IC del 95 %	Precisión (mayor longitud del IC unilateral)
	26/40 (65 %)	del 49,5 % al 77,9 %	~16 %
	27/40 (68 %)	del 51,9 % al 80,0 %	~16 %
	28/40 (70 %)	del 54,5 % al 82,0 %	~16 %
	29/40 (73 %)	del 57,0 % al 84,0 %	~16 %
	30/40 (75 %)	del 59,6 % al 86,0 %	~16 %
	31/40 (78 %)	del 62,3 % al 87,9 %	~16 %
	32/40 (80 %)	del 65,0 % al 89,8 %	~15 %

Bibliografía

- 5 Agresti A, Coull B. *Approximate is better than "exact" for interval estimation of binomial proportions.* *J Am Stat Assoc*, 1998;52:119-26.
- Bartocci A, Mastrogiannis D, Migliorati G, Stockert R, Wolkoff A, Stanley E. *Macrophages specifically regulate the concentration of their own growth factor in the circulation.* *Proc Natl Acad Sci*, 1987;84:6179-6183.
- 10 Cassier P, Gelderblom H, Stacchiotti S, Thomas D, Maki R, Kroep J, et al. *Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis.* *Cancer*, 2012;118:1649-55.
- Cassier P, Gomez-Roca C, Italiano A, Cannarile M, Ries C, Brillouet A, et al. *Phase 1 study of RG7155, a novel anti-CSF1R antibody, in patients with locally advanced pigmented villonodular synovitis (PVNS).* *J Clin Oncol suppl*, 2014;32:5 resumen 10504.
- 15 Dale D, Boxer L, Liles W. *The phagocytes: neutrophils and monocytes.* *Blood*, 2008;112(4):935-45.
- De Ponti A, Sansone V, Malcherè M. *Result of arthroscopic treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee.* *Arthroscopy*, 2003;6:602-7.
- Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* *Eur J Cancer*, 2009;45:228-247.
- 20 Greter M, Lelios I, Pelczar P, Hoefel G, Price J, Leboeuf M, et al. *Stroma-derived Interleukin-34 controls the development and maintenance of Langerhans cells and the maintenance of microglia.* *Immunity*, 2012;37:1050-1060.
- Hamilton J, Achuthan A. *Colony stimulating factors and myeloid cell biology in health and disease.* *Trends in Immunology*, 2013;34:81-89.
- Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. *Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L).* *Qual Life Res*, 2011;20: 1727-36.
- 25 Ogilvie-Harris D, McLean J, Zarnett M. *Pigmented villonodular synovitis of the knee. The results of total arthroscopic synovectomy, partial arthroscopic synovectomy, and arthroscopic local excision.* *J Bone Joint Surg Am*, 1992;74:119-123.
- Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: A measure of health status of the EuroQoL Group.* *Ann Med*, 2001;33:337-343.
- 30 Radi Z, Guzman R, Bell R. *Increased connective tissue extracellular matrix in the op/op model of osteopetrosis.* *Pathobiology*, 2009; 76:199-203
- Radi Z, Koza-Taylor P, Bell R, Obert L, Runnels H, Beebe J, et al. *Increased serum enzyme levels associated with Kupffer cell reduction with no signs of hepatic or skeletal muscle injury.* *Am J Pathol*, 2011;179: 240-47.
- Ravi V, Wang W-L, Lewis, V. *Treatment of tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis.* *Curr Opin Oncol*, 2011;23:361-6.
- 35 Rhee PC, Sassoon AA, Sayeed SA, Stuart MS, Dahm DL. *Arthroscopic treatment of localized pigmented villonodular synovitis: long-term functional results.* *Am J Orthop* septiembre de 2010;39(9):E90-4.
- Ries C, Cannarile M, Hoves S, Benz J, Wartha K, Runza V, et al. *Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy.* *Cancer Cell*, 2014;25:846-59.
- 40 Tap WD, Anthony SP, Chmielowski B et al. *A pilot study of PLX3397, a selective colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) kinase inhibitor, in pigmented villonodular synovitis (PVNS).* *J Clin Oncol* 2014; 32:5s (supl; resumen 10503).
- Wang Y., Szretter K, Vermi W, Gilfillan S, Rossini C, Cella M, et al. *IL-34 is a tissue-restricted ligand of CSF1R required for the development of Langerhans cells and microglia.* *Nat Immunol*, 2012;13:753-762.
- 45 West R, Rubin B, Miller M, Subramanian S, Kaygusuz G, Montgomery K, et al. *A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006;103:690-5.
- Yoshida H, Hayashi S, Kunisada T, Ogawa M, Nishikawa S, Okamura H, et al. *The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene.* *Nature*, 1990;345:442-444.

Lista de abreviaturas y definiciones

ADA	Anticuerpo antifármaco
ADCC	Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo
AA	Acontecimiento adverso
ALT	Alanina transaminasa
ANC	Recuento absoluto de neutrófilos
ANOVA	Análisis de la varianza
AST	Aspartato transaminasa
ABC	Área bajo la curva de concentración sérica-tiempo
β-HCG	Gonadotropina coriónica humana beta
BUN	Nitrógeno de urea en sangre
CBC	Hemograma completo
CK	Creatinina cinasa
C _{máx}	Concentración sérica máxima
C _{mín}	Concentración sérica mínima
CL	Depuración
CO ₂	Dióxido de carbono (bicarbonato)
RC	Remisión completa
CRC	Comité de revisión de cohortes
CRO	Resultado comunicado por un facultativo
CRO	Empresa de investigación clínica
CSF1	Factor estimulante de colonias-1
TC	Tomografía computarizada
CTx	telopéptido carboxiterminal de colágeno de tipo I
CTCAE	Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos
TLD	Toxicidad limitante de la dosis
TCGTd	Tumor tenosinovial de células gigantes de tipo difuso
eCRF	Formulario de historia clínica electrónica
ECG	Electrocardiograma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDA	Food and Drug Administration
FNA	Aspiración con aguja fina
GCP	Buenas prácticas clínicas
GLP	Buenas prácticas de laboratorio
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
MI	Manual del investigador
ICF	Formulario de consentimiento informado
ICH	International Conference on Harmonization
IEC	Comité de ética independiente
IHC	Inmunohistoquímica
IND	Producto en fase de investigación clínica (o solicitud)
INR	Índice internacional normalizado
IRB	Junta de revisión institucional
IV	Intravenosa
LDH	Lactato deshidrogenasa
FEVI	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo
HCM	Hemoglobina corpuscular media
CHCM	Concentración de hemoglobina corpuscular media
VCM	Volumen corpuscular medio
IRM	Imagen por resonancia magnética
DMT	Dosis máxima tolerada
NCI	National Cancer Institute
NOAEL	Dosis/nivel máximo sin efecto adverso observado
NTX	Telopéptido aminoterminal
NYHA	New York Heart Association
ORR	Tasa de respuesta objetiva

PD	Enfermedad progresiva
PD	Farmacodinámica
TEP	Tomografía por emisión de positrones
SSP	Supervivencia sin progresión
PK	Farmacocinética
RP	Respuesta parcial
PRO	Resultado comunicado por el paciente
PS	Estado funcional
PT	Tiempo de protrombina
PTT	Tiempo de tromboplastina parcial
SVNP	Sinovitis vellonodular pigmentada
QTc	Intervalo QT corregido
GR	Glóbulos rojos
DR	Dosis recomendada
RECIST	Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos
AAG	Acontecimiento adverso grave
SAP	Plan de análisis estadístico
SD	Enfermedad estable
$t_{1/2}$	Semivida
TB	Tuberculosis
TRAP5b	Fosfatasa ácida 5b resistente a tartrato
TVS	Puntuación de volumen tumoral
LSN	Límite superior de la normalidad
$V_{d_{eq}}$	Volumen de distribución en equilibrio
GB	Glóbulo blanco

Apéndice 1: Calendario de evaluaciones

	Cribado		Fases 1 y 2: Ciclo 1						Periodo de tratamiento extendido de la fase 1/ciclo 2 y ciclos posteriores de la fase 2			Periodo de seguimiento al final del tratamiento ^s	Periodo de seguimiento a largo plazo ^s		
			Dia -28 a dia 0	Semana 0	Dia 1	Semana 1	Dia 2	Semana 2	Dia 8	Semana 3	Dia 15			Semana 4	
			Día 1			Día 15			Día 15						
Procedimiento ^{a,b} informado	x														
Revisar/confirmar criterios de elegibilidad	x	x													
Historial médico/demografía	x	x													
Examen físico ^c	x														
Altura y peso ^d	x	x													
Constantes vitales ^e	x	x													
Estado funcional de ECG	x	x													
Análisis de cribado ^f	x														
Análisis clínicos de toxicidad ^g	x	x													
ECG de 12 derivaciones ^h	x														
IRM de articulaciones afectadas ⁱ	x														
Prueba del embarazo en suero ^j	x	x													
Evaluaciones de Ogilvie-Harris/EQ-5D- 5L ^k	x														

(continuación)

Procedimiento ^{a,b}	Cribado Día -28 a día 0 Semana 0	Fases 1 y 2: Ciclo 1				Período de tratamiento extendido de la fase 1/ciclo 2 y ciclos posteriores de la fase 2			Período de seguimiento al final del tratamiento ^s	Período de seguimiento a largo plazo [*]
		Día 1 Semana 1	Día 2	Día 8 Semana 2	Día 15 Semana 3	Día 1	Día 15			
							≥ Semana 4			
Tejido tumoral de archivo opcional ^l	x									
Biopsia sinovial opcional ^m	x					x				
Toma de muestras de líquido sinovial opcional ⁿ	x					x				
Toma de muestras para ADA ^o		x			x				x	x
Toma de muestras de biomarcadores PK y séricos ^o		x	x		x				x	x
Toma de muestras de monocitos CD14 ⁺ /16 ⁺ ^p		x	x		x				x	x
Anticuerpos antinucleares (ANA) q	x								x	
Administración del fármaco del estudio FPA008 ^r		x			x					
Acontecimientos adversos	x	----- x								x ^t
Medicaciones anteriores/concomitantes	x	----- x								x ^u

Notas para el calendario de evaluaciones

- 5 a. A menos que se especifique, el procedimiento ha de completarse \pm 72 horas del punto de tiempo programado y sincronizarse con el día de administración de la infusión de FPA008.
- b. Puede obtenerse cualquier evaluación clínica, estudio analítico o pruebas adicionales no especificadas en cualquier momento, en caso de que esté clínicamente indicado.
- 10 c. Se efectuará un examen físico completo en el cribado, el día 1 del ciclo 2, 4, 6, en la visita de seguimiento al final del tratamiento a los 30 días (\pm 7 días) y según se determine por el investigador, en particular para efectuar el seguimiento de hallazgos físicos hasta su resolución. Deben efectuarse exámenes físicos selectivos en cualquier momento para efectuar el seguimiento de las comunicaciones de AA.
- 15 d. Solo es necesario registrar la altura en el cribado. El peso se registrará en el ciclo 1, días 1 y 15 y en el día 1 de los ciclos posteriores y en las visitas de seguimiento al final del tratamiento.
- e. Las constantes vitales incluyen el pulso, tensión arterial, la frecuencia respiratoria y la temperatura en posición de sedestación. Se miden antes de la dosis y tras completarse la infusión IV en los siguientes puntos de tiempo: 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos y 1 h después de la dosis.
- 20 f. Los análisis de cribado incluirán la prueba Quantiferon (para la TB latente) y todas las mujeres que puedan quedarse embarazadas (incluyendo aquellas que se hayan sometido a ligadura de trompas <6 meses desde la primera dosis de FPA008) se someterán a una prueba del embarazo en suero.
- 25 g. **Análisis clínicos de toxicidad (tabla 5):**
- Hematología** que incluya CBC con diferencial, plaquetas, hemoglobina, hematocrito, GR e índice de GR.
- 30 **Química** que incluya CK (creatina cinasa), AST (aspartato transaminasa), ALT (alanina transaminasa), troponinas (cardíaca y esquelética), isoenzimas CK, dióxido de carbono, bilirrubina (directa y total), BUN (nitrógeno ureico en sangre), calcio, cloruro, creatinina, glucosa, LDH (lactato deshidrogenasa), fosfato, potasio, sodio, magnesio y, si procede, embarazo en suero. Pueden efectuarse pruebas adicionales en cualquier momento, si están clínicamente indicadas.
- 35 **Análisis de orina** solo se efectuará en el cribado y en las visitas de seguimiento al final del tratamiento y puede repetirse en cualquier momento si está clínicamente indicado.
- Coagulación** que incluye INR, PTT y APTT.
- 40 h. Se obtienen registros de ECG en el cribado, aproximadamente 30 minutos después de la dosis en el día 15 para todos los ciclos y en la visita de seguimiento al final del tratamiento a los 30 días (\pm 7 días). Deben obtenerse ECG adicionales en cualquier momento y/o si la CK sérica o la troponina cardíaca está elevada; en caso de que sean anormales (excluyendo la taquicardia sinusal), deben obtenerse los ECG (si está clínicamente indicado), hasta que se resuelva la anomalía o se estabilice clínicamente. Deben obtenerse ECG de cada paciente con la misma máquina, siempre que sea posible. Para minimizar la variabilidad, es importante que los pacientes se encuentren en reposo durante aproximadamente \geq 5 minutos antes de cada evaluación por ECG. La posición corporal debe mantenerse constante para cada evaluación del ECG para prevenir los cambios en la frecuencia cardíaca. Deben evitarse distracciones ambientales (por ejemplo, televisión, radio, conversación) durante el periodo de reposo antes del ECG y durante el registro del ECG.
- 45
- 50 i. Se efectuará una IRM de las una o más articulaciones afectadas durante el cribado y a los 7 días de las siguientes: 4 (C2D1), 8 (C3D1) y 16 (C5D1) semanas. Debe efectuarse una IRM de los pacientes en las visitas de seguimiento al final del tratamiento a los 30 días (\pm 7 días) y 90 días (\pm 7 días), a menos que ya se haya efectuado en las 6 semanas anteriores o si se determinó con anterioridad que había progresión tumoral. Debe efectuarse una IRM de los pacientes que no hayan progresado y que entren en la fase de seguimiento a largo plazo cada 14 semanas (\pm 2 semanas) durante el tiempo de remisión hasta que haya progresión, el paciente se someta a una terapia local (por ejemplo, resección, radiación) o se inicie un nuevo tratamiento sistémico, durante hasta 52 semanas después del C1D1. La remisión según la IRM se evaluará usando RECIST 1.1 y TVS basándose en un informe independiente de radiología centralizado.
- 55
- 60 j. Se efectuará una prueba del embarazo en suero a todas las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas (incluyendo aquellas que se hayan sometido a una ligadura de trompas <6 meses desde la primera dosis de FPA008) en el cribado y en las visitas de seguimiento al final del tratamiento.
- 65 k. Las evaluaciones de Ogilvie-Harris y EQ-5D-5L se efectuarán en el cribado, C1D15 (antes de la dosis), C2D1 (antes de la dosis) y después en el día 1 (antes de la dosis) para todos los ciclos posteriores a lo largo de 24

semanas o hasta que se interrumpe el tratamiento. Estas pueden omitirse si se llevan a cabo 6 semanas antes de las visitas de seguimiento al final del tratamiento. Se efectuará seguimiento cada 14 semanas (± 2 semanas) de los pacientes que no hayan progresado y que entren en el periodo de seguimiento a largo plazo hasta que se produzca progresión, el paciente se someta a una terapia local (por ejemplo, resección, radiación) o se inicie un nuevo tratamiento sistémico, durante hasta 52 semanas después del C1D1.

l. De estar disponible, se tomará tejido tumoral de archivo opcional en el cribado.

m. Se recogerán biopsias sinoviales opcionales en el cribado y hasta -2 días antes de la administración de la dosis de C2D1.

n. Se extraerá un aspirado de fluido sinovial en el cribado y hasta -2 días antes de la administración de la dosis de C2D1.

o. Se extraerán muestras de sangre para la PK, ADA y la PD. Consúltese el apéndice 2 para los tiempos de extracción.

p. La sangre completa se extraerá y se enviará por la noche a las instalaciones de análisis para el análisis de los monocitos CD14+/16+. Consúltese el apéndice 2 para los tiempos de extracción.

q. Las pruebas de ANA se efectuarán en el cribado y en la visita de seguimiento al final del tratamiento a los 30 días (± 7 días).

r. El fármaco en investigación, FPA008, se administrará cada 2 semanas (± 3 días) en ciclos de 28 días durante 24 semanas. La infusión del día 1 del ciclo 2 de FPA008 puede administrarse únicamente tras completarse el periodo de TLD de 28 días. Todas las infusiones posteriores pueden administrarse dentro de un margen de ± 3 días. Los pacientes no deben recibir 2 dosis de FPA008 separadas por menos de 7 días. La primera dosis de cada ciclo se considera el día 1 de cada ciclo, los ciclos se repetirán cada 28 días, a menos que haya retrasos en el tratamiento. Los pacientes pueden tener un retraso del tratamiento del día 1 del ciclo posterior, en tanto que el día 1 de tratamiento sea antes de 6 semanas desde el último tratamiento. FPA008 se administrará a lo largo de aproximadamente 30 minutos.

s. Efectuado a los 30 días (± 7 días), 60 días (± 7 días) y 90 días (± 7 días) después de la última dosis del tratamiento del estudio para todos los pacientes que completaron el periodo de tratamiento o que abandonaron de manera temprana. Todos los acontecimientos adversos (incluyendo los acontecimientos adversos graves), independientemente de su atribución, se registrarán hasta 90 días después de la última dosis del tratamiento del estudio. Se efectuará un seguimiento de los acontecimientos adversos en desarrollo hasta que el acontecimiento se resuelva hasta el grado inicial, el investigador evalúe que el acontecimiento es estable, hay una explicación satisfactoria para los cambios observados, se pierde el seguimiento del paciente o el paciente retira el consentimiento.

T. Los pacientes que no hayan mostrado progresión deben continuar en el seguimiento a largo plazo tras completarse el periodo de seguimiento al final del tratamiento. Se efectuará un seguimiento de los pacientes cada 14 semanas (± 2 semanas) hasta que se produzca progresión, el paciente se someta a una terapia local (por ejemplo, resección, radiación) o se inicie un nuevo tratamiento sistémico, durante hasta 52 semanas después del C1D1.

u. Solo se debe efectuar seguimiento de los acontecimientos adversos en desarrollo considerados relacionados con el tratamiento del estudio durante el periodo de seguimiento a largo plazo.

v. Durante el periodo de seguimiento a largo plazo solo se registrará un tratamiento local (por ejemplo, resección, radiación) o una nueva terapia sistémica.

Apéndice 2: Diagrama de flujo del estudio para la recogida de muestras de sangre para los análisis farmacocinéticos, de inmunogenicidad y farmacodinámicos

Ciclo del estudio	Día del estudio	Punto de tiempo	Tipo de muestra
Ciclo 1	Día 1 (primera dosis)	≤ 4 horas antes de la infusión	PK de FPA008 (suero)
			ADA (suero)
			Biomarcadores séricos (suero)
			CD14+/CD16+ (sangre completa)

(continuación)

Ciclo del estudio	Día del estudio	Punto de tiempo	Tipo de muestra	
		15 minutos (±5 minutos) después del final de la infusión	PK de FPA008 (suero) Biomarcadores séricos (suero)	
		4 horas (±5 minutos) después del final de la infusión	PK de FPA008 (suero) Biomarcadores séricos (suero) CD14+/CD16+ (sangre completa)	
	Día 2	24 horas (±2 horas) después de la infusión	PK de FPA008 (suero) Biomarcadores séricos (suero) CD14+/CD16+ (sangre completa)	
	Día 8	168 horas (±24 horas) después de la infusión	PK de FPA008 (suero) Biomarcadores séricos (suero) CD14+/CD16+ (sangre completa)	
	Día 15 (segunda dosis)	≤4 horas antes de la infusión	PK de FPA008 (suero) ADA (suero) Biomarcadores séricos (suero) CD14+/CD16+ (sangre completa)	
			15 minutos (±5 minutos) después del final de la infusión	PK de FPA008 (suero)
	Ciclo 2	Día 1 (primera dosis)	≤4 horas antes de la infusión	PK de FPA008 (suero) ADA (suero) Biomarcadores séricos (suero) CD14+/CD16+ (sangre completa)
	Ciclo 3 y 5*	Día 1 (primera dosis)	≤4 horas antes de la infusión	PK de FPA008 (suero) ADA (suero) Biomarcadores séricos (suero) CD14+/CD16+ (sangre completa)
			15 minutos (±5 minutos) después del final de la infusión	PK de FPA008 (suero)
	Seguimiento al final del tratamiento y seguimiento a largo plazo	No procede	No procede	PK de FPA008 (suero) ADA (suero) Biomarcadores séricos (suero) CD14+/CD16+ (sangre completa)

*La extracción de sangre para la PK a los 15 minutos después de la infusión no es necesaria si no se administra FPA008.

Apéndice 3: Estado funcional de ECOG

Grado	Criterios del estado funcional
0	Plenamente activo, capaz de llevar a cabo sin restricciones todas las actividades antes de desarrollar la enfermedad.
1	Limitaciones para actividades físicas intensas pero capaz de caminar y de efectuar labores de una naturaleza sedentaria leve (trabajo doméstico ligero, trabajo de oficina).
2	Puede caminar y es capaz de efectuar el cuidado personal pero es incapaz de efectuar actividades laborales. Hace vida normal más de un 50 % de las horas de vigilia.
3	Puede efectuar un cuidado personal limitado, encamado o sentado más del 50 % de las horas de vigilia.

Grado	(continuación) Criterios del estado funcional
4	Totalmente discapacitado. No puede efectuar cuidados personales. Encamado o sentado de manera permanente.

Apéndice 4: Puntuación de Ogilvie-Harris para la SVNP

- 5 • Dolor
 - Grave (0 puntos)
 - Moderado (1 punto)
 - 10 Leve (2 puntos)
 - Ninguno (3 puntos)
- 15 • Sinovitis/efusión
 - Grave (0 puntos)
 - Moderado (1 punto)
 - 20 Leve (2 puntos)
 - Ninguno (3 puntos)
- 25 • Amplitud de movimiento (*Normal = 150°)
 - Pérdida >20 % (0 puntos)
 - Pérdida del 10 %-20 % (1 punto)
 - 30 Pérdida del 0 % - 10 % (2 puntos)
 - Sin pérdida (3 puntos)
 - *Ejemplo: una pérdida de flexión o extensión de 15° = pérdida de un 10 % $(150-(150-15)/150) = 10\%$
 - 35 • Capacidad funcional
 - Actividad mínima (0 puntos)
 - 40 Cierta actividad (1 punto)
 - La mayoría de actividades (2 puntos)
 - 45 Todas las actividades (3 puntos)

Apéndice 5: EQ-5D-5L

Marque en cada sección LA CASILLA que mejor describa cómo se encuentra HOY

50 **MOVILIDAD**

- Puedo caminar sin problemas
- Me cuesta un poco caminar
- Me cuesta caminar
- 55 Me cuesta mucho caminar
- No puedo caminar

CUIDADO PERSONAL

- 60 Puedo lavarme y vestirme sin problemas
- Me cuesta un poco lavarme y vestirme
- Me cuesta lavarme y vestirme
- Me cuesta mucho lavarme y vestirme

No puedo lavarme y vestirme

ACTIVIDADES COTIDIANAS(por ejemplo *trabajar, estudiar, trabajo doméstico, actividades en familia o de ocio*)

- 5 Puedo realizar las actividades cotidianas sin problemas
 Me cuesta un poco realizar las actividades cotidianas
 Me cuesta realizar las actividades cotidianas
 Me cuesta mucho realizar las actividades cotidianas
 No puedo realizar las actividades cotidianas

10 **DOLOR/MALESTAR**

- No tengo dolor o malestar
 Tengo un poco de dolor o malestar
 15 Tengo un dolor o malestar moderado
 Tengo un dolor o malestar intenso
 Tengo un dolor o malestar extremo

20 **ANSIEDAD/DEPRESIÓN**

- No estoy ansioso o deprimido
 Estoy un poco ansioso o deprimido
 Estoy moderadamente ansioso o deprimido
 Estoy muy ansioso o deprimido
 25 Estoy extremadamente ansioso o deprimido

- A continuación le preguntaremos cómo está de bien o mal su salud HOY.
- Esta escala se numera de 0 a 100.
- 100 significa el mejor estado de salud que pueda imaginar.
- 0 significa el peor estado de salud que pueda imaginar.
- Marque con una **X** en la escala para indicar cómo es su salud hoy.
- A continuación, escriba el número que marcó en la escala en el recuadro a continuación.

30 **Apéndice 6: Tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad sistémicas**

35 El personal que administre el fármaco del estudio debe vigilar estrechamente a todos los pacientes para detectar la posible aparición de reacciones de hipersensibilidad sistémica (por ejemplo, exantema generalizado, urticaria, parestesia, broncoconstricción, palpitaciones) a lo largo de los primeros 180 minutos después de la infusión, prestando especial atención a aquellos pacientes con antecedentes de asma o de reacciones sistémicas a inyecciones alérgicas.

40 Todas las manifestaciones de hipersensibilidad sistémicas se registrarán en las páginas adecuadas del eCRF y se identificarán como causadas por una reacción de hipersensibilidad.

45 Las reacciones de hipersensibilidad sistémicas se tratarán de acuerdo con los protocolos de tratamiento vigentes en el centro de investigación. En ausencia de dicho protocolo, se empleará el siguiente protocolo estándar:

- Las reacciones clínicamente leves (por ejemplo, erupción o picor generalizado, urticaria) se tratarán lo antes posible con Benadryl® (difenhidramina clorhidrato) de 25 a 50 mg, por vía oral o IV según el criterio del investigador. El periodo de observación se prolonga más allá de 3 horas, según sea necesario, hasta que los síntomas y signos se hayan resuelto o estabilizado. Los pacientes que experimenten una reacción clínicamente leve pueden continuar con la administración del fármaco del estudio.
- Las reacciones clínicamente moderadas (por ejemplo, hipotensión, disnea, edema facial) se tratan inmediatamente y se aplican medidas de tratamiento sintomático según estén indicadas desde el punto de vista médico (por ejemplo, fluidos por vía IV, corticosteroides, vasopresores, oxígeno, broncodilatadores, difenhidramina y paracetamol). Se vigilan las constantes vitales a intervalos de 10 minutos hasta que se hayan normalizado. El periodo de observación se prolonga más allá de 3 horas, en caso necesario, hasta que se hayan resuelto los síntomas y signos. En caso de una reacción clínicamente moderada, el paciente no debe recibir tratamiento adicional con el fármaco del estudio.
- Las reacciones clínicamente graves (por ejemplo, hipotensión considerable, síncope, broncoconstricción intensa, hinchamiento de la lengua o la garganta, angioedema significativo) se tratan inmediatamente, bajo la supervisión directa del investigador y se aplican medidas de tratamiento sintomático según estén indicadas desde el punto de vista médico (por ejemplo, fluidos por vía IV, corticosteroides, vasopresores, oxígeno, broncodilatadores, difenhidramina y paracetamol). Se vigilan las constantes vitales y los sistemas como mínimo a intervalos de 10

minutos durante el tiempo que, a juicio del investigador, sea necesario para garantizar la seguridad del paciente. En caso de una reacción clínicamente grave, el paciente no debe recibir tratamiento adicional con el fármaco del estudio.

5 Estas clasificaciones clínicas tienen como objeto recomendar un tratamiento para los pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad sistémica. Estas clasificaciones no se emplearán para graduar la intensidad del acontecimiento de hipersensibilidad sistémica en el eCRF. La intensidad de estos acontecimientos se documentará según el sistema de graduación presentado en NCI CTCAE v4.03.

10 Los datos preliminares de este ensayo demuestran que los pacientes tratados con una dosis tan baja como 1 mg/kg mostraron mejora clínica en algunos parámetros según la puntuación de Ogilvie-Harris para la SVNP, que incluyen:

- 1) reducción del dolor, por ejemplo, de intenso (0 puntos) a ausente (3 puntos),
- 2) mejora de la amplitud de movimiento, por ejemplo, de una pérdida de más de 20 % hasta la ausencia de pérdida y
- 3) aumento de la capacidad funcional, por ejemplo, de capaz de efectuar algunas actividades hasta capaz de efectuar todas las actividades.

20 En algunos pacientes que recibieron el tratamiento se observó un efecto de mejora con la evaluación de EQ-5D-5L, donde tuvieron una mejora en la capacidad para lavarse y vestirse y otras actividades de cuidado personal.

TABLA DE SECUENCIAS

25 La tabla 5 proporciona ciertas secuencias analizadas en el presente documento. Todas las secuencias de polipéptidos y anticuerpos se muestran sin las secuencias líder, a menos que se indique otra cosa.

Tabla 5: Secuencias y Descripciones

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
1	hCSFIR (longitud completa, sin secuencia líder)	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNNGSVE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPPARPWN VLAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSI SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPOQ SDFHNNRYQK VLTLNLDQVD FQHAGNYSKV ASNVQGGKHS SMFFRVVESA YLNLSSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYPPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVSGSWAFI PISAGATHP PDEFLLFTPVV VACMSIMALL LLLLLLLLYK YKQKPKYQVR WKIIIESYEGN SYTFIDPTQL PYNEKWEFPR NNLQFGKTLG AGAFGKVVEA TAFGLGKEDA VLKVAVKMLK STAHADKEEA LMSELKIMSH LGQHENIVNL LGACTHGGPV LVITEYCCYG DLLNFLRRKA EAMLGPSLSP QDPEGVDY KNIHLEKKYV RRDSGFSSQG VDTYVEMRPV STSSNDSFSE QDLDKEDGRP LELRDLLHFS SQVAQGMFL ASKNCIHRDV AARNVLLTNG HVAKIGDFGL ARDIMNDSNY IVKGNARLPV KWMAPESIFD CVYTVQSDVW SYGILLWEIF SLGLNPYPGI LVNSKFYKLV KDGYPMAQPA FAPKNIYSIM QACWALEPTH RPTFQQICSF LQEQAQEDRR ERDYTNLPSS SRSGGSGSSS SELEEESSSE HLTCCCEQGI AQPLLQPNNY QFC

(continuación)

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
2	hCSFIR (longitud completa, + secuencia líder)	MGPVLLLLL VATAWHGQGI PVIEPSVPEL VVKPGATVTL RCVGNNGSVEW DGPPSPHWT YSDGSSSILS TNNATFQNTG TYRCTEPGDP LGGSAAIHLY VKDPPARPNV LAQEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRVRGRPLMR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QSQDYQCSAL MGGRKVMSSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASSVD VNFDFVLQHN NTKLAIPQOS DFHNNRYQKV LTLNLDQVDF QHAGNYSCVA SNVQGGKSTS MFFRVVESAY LNLSSSQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWTI INSGTLLCA ASGYPPQPNVT WLQCSGHTDR CDEAQVLQVW DDPYPEVLSQ EPFHKVTVQS LLTVETLEHN QTYECRAHNS VSGSGSWAFIP ISAGATHPP DEFLFTPVVV ACMSIMALLL LLLLLLLYKY KQPKYQVRW KIIESYEGNS YTFIDPTQLP YNEKWEFPRN NLQFGKTLGA GAFGKVVEAT AFGLGKEDAV LKVAVKMLKS TAHADKEKAL MSELKIMSHL GQHENIVNLL GACTHGGPVL VITEYCCYGD LLNFLRRKAE AMLGPSLSPG QDPEGGVDYK NIHLEKKYVR RDSGFSSQGV DTYVEMRPVS TSSNDSFSEQ DLDKEDGRPL ELRDLLHFSS QVAQGMFLA SKNCIHRDVA ARNVLLTNGH VAKIGDFGLA RDIMNDSNYI VKGNARLPVK WMAPESIFDC VYTVQSDVWS YGILLWEIFS LGLNPYPGIL VNSKFYKLVK DGYQMAQPAF APKNIYSIMQ ACWALEPTHR PTFQQICSFL QEQAQEDRRE RDYTNLPSSS RSGSGSSSSS ELEEESSSEH LTCCEQGDIA QPLLQPNNYQ FC
5	ECD.506 de hCSFIR	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNNGSVE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPPARPNV VLAQEVVVFED DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSSIS SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDFVLQHN NTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VTLNLDQVD FQHAGNYSCV ASNVQGGKST SMFFRVVESA YLNLSSSQNLI QEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYLG GPFSHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYPPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVSGSGSWAFI PISAGAH
6	ECD.506 de hCSFIR-Fc	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNNGSVE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPPARPNV VLAQEVVVFED DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSSIS SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDFVLQHN NTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VTLNLDQVD FQHAGNYSCV ASNVQGGKST SMFFRVVESA YLNLSSSQNLI QEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYLG GPFSHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYPPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVSGSGSWAFI PISAGAHEPK SSDKTHTCP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK

(continuación)

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
7	ECD de cynoCSFIR (con secuencia líder)	MGPGVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNTY TYRCTEPGDP LGGSAAIHLY VKDPARPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGSRKVMSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASNID VDFDVFLQHN TTKLAI PQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSCVA SNVQKGKSTS MFFRVVESAY LDLSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK LANATTKD TY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWT S INSGTLLCA ASGYQPNTV WLQCAGHTDR CDEAQLQVW VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGAR
8	ECD de cynoCSFIR-Fc (con secuencia líder)	MGPGVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNTY TYRCTEPGDP LGGSAAIHLY VKDPARPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGSRKVMSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASNID VDFDVFLQHN TTKLAI PQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSCVA SNVQKGKSTS MFFRVVESAY LDLSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK LANATTKD TY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWT S INSGTLLCA ASGYQPNTV WLQCAGHTDR CDEAQLQVW VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGARGSEP KSSDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMI SRT EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
3	secuencia líder de cadena ligera	METDTLLLWV LLLWPGSTG
4	secuencia líder de cadena pesada	MAVLGLLLCL VTFPSCVLS
9	región variable de la cadena pesada de Fab 0301	EVQLQQSGPE LVRPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLYVMD YWQGQTSVTV SS
10	región variable de la cadena ligera de Fab 0301	NIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDAATY YCHLSNEDLS TFGGGTKLEI K
11	región variable de la cadena pesada de Fab 0302	EIQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFS DFNIHWVKQK PGQGLEWIGY INPYTDVTY NEKFKGKATL TSDRSSSTAY MDLSSLTSED SAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTSITVS S
12	región variable de la cadena ligera de Fab 0302	DVVVTQTPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGGG SRTDFTLTID PVEADDAATY FCQQSKELPW TFGGGTRLEI K
13	región variable de la cadena pesada de Fab 0311	EIQLQQSGPD LMKPGASVKM SCKASGYIFT DYNMHWVKQN QGKSLEWMGE INPNNGVVY NQKFKGTTTL TVDKSSSTAY MDLHSLTSED SAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGKGTTLTV SS

ES 2 843 586 T3

(continuación)

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
14	región variable de la cadena ligera de Fab 0311	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YGDGSHMNWY QOKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIH PVEEEDAATY YCQQGNEDPW TFGGGTRLEI K
15	CDR1 de cadena pesada de 0301	GYTFTDNYMI
16	CDR2 de cadena pesada de 0301	DINPYNGGTT FNQKFKG
17	CDR3 de cadena pesada de 0301	ESPYFSNLYV MDY
18	CDR1 de cadena ligera de 0301	KASQSVDYDG DNYMN
19	CDR2 de cadena ligera de 0301	AASNLES
20	CDR3 de cadena ligera de 0301	HLSNEDLST
21	CDR1 de cadena pesada de 0302	GYTFSDFNH
22	CDR2 de cadena pesada de 0302	YINPYTDVTV YNEKFKG
23	CDR3 de cadena pesada de 0302	YFDGTFDYAL DY
24	CDR1 de cadena ligera de 0302	RASESVDNYG LSFMN
25	CDR2 de cadena ligera de 0302	TASNLES
26	CDR3 de cadena ligera de 0302	QQSKELPWT
27	CDR1 de cadena pesada de 0311	GYIFTDYNMH
28	CDR2 de cadena pesada de 0311	EINPNNGVVV YNQKFKG
29	CDR3 de cadena pesada de 0311	ALYHSNFGWY FDS
30	CDR1 de cadena ligera de 0311	KASQSVDYDG DSHMN
31	CDR2 de cadena ligera de 0311	TASNLES

(continuación)

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
32	CDR3 de cadena ligera de 0311	QQGNEDPWT
33	cadena pesada de cAb 0301	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTTT NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLYVMD YWQGTSTVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVKDKRV ESKYGPCCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPV VTCVVDVVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
34	cadena ligera de cAb 0301	NIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSV DGDNYMNYWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDAATY YCHLSNEDLS TFGGGTRLEI KRTVAAPSVE IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
35	cadena pesada de cAb 0302	EIQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFS DFNHWHVKQK PGQGLEWIGY INPYTDVTVY NEKFKGKATL TSDRSSSTAY MDLSSLTSED SAVYYCASVF DGTFDYALDY WQGTSTITVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVKDKRVE SKYGPCCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVVSQ DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVL D SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGLK
36	cadena ligera de cAb 0302	DVVVTQTPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGGG SRTDFTLTID PVEADDAATY FCQQSKELPW TFGGGTRLEI KRTVAAPSVE IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
37	cadena pesada de cAb 0311	EIQLQQSGPD LMKPGASVKM SCKASGYIFT DYNMHVVKQN QGKSLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSSSTAY MDLHSLTSED SAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGKGTTTLTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVKDKRV ESKYGPCCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPV VTCVVDVVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
38	cadena ligera de cAb 0311	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSV DGDNSHMNYWY QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADF'LT'IH PVEEEDAATY YCQQGNEDPW TFGGGTRLEI KRTVAAPSVE IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
39	región variable de cadena pesada de h0301-H0	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTT NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWQGTSTVTV SS
40	región variable de cadena pesada de h0301-H1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTT NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWQGTSTVTV SS

ES 2 843 586 T3

(continuación)

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
41	región variable de cadena pesada de h0301-H2	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWIGD INPYNGGTF NQKFKGRATL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWQGTLTVV SS
42	región variable de cadena pesada de H0302-H1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWMGY INPYTDVTY NEKFKGRVTI TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGLTVTVS S
43	región variable de cadena pesada de H0302-H2	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWIGY INPYTDVTY NEKFKGRATL TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGLTVTVS S
44	región variable de cadena pesada de H0311-H1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGLTVTV SS
45	región variable de cadena pesada de H0311-H2	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVY NQKFKGTTTL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGLTVTV SS
46	región variable de cadena ligera de h0301-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QOKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
47	región variable de cadena ligera de h0301-L1	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QOKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
48	región variable de cadena ligera de H0302-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QOKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQOSKELPW TFGQGTKVEI K
49	región variable de cadena ligera de H0302-L1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QOKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQOSKELPW TFGQGTKVEI K
50	región variable de cadena ligera de H0302-L2	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QOKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQOSKELPW TFGQGTKVEI K
51	región variable de cadena ligera de H0311-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDSHMNWF QOKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI K
52	región variable de cadena ligera de H0311-L1	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDSHMNWF QOKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI K

(continuación)

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
53	cadena pesada de h0301-H0	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWQGGLTLTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMI SRTPE VTCVVDVDSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
54	cadena pesada de h0301-H1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTF NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWQGGLTLTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMI SRTPE VTCVVDVDSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
55	cadena pesada de h0301-H2	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWIGD INPYNGGTF NQKFKGRATL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWQGGLTLTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMI SRTPE VTCVVDVDSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
56	cadena pesada de H0302-H1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWIGY INPYTDVTYV NEKFKGRVTI TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTLTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSV VTPSSSLGTK TYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPKD TLMI SRTPEV TCVVDVDSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
57	cadena pesada de H0302-H2	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWIGY INPYTDVTYV NEKFKGRATL TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTLTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSV VTPSSSLGTK TYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPKD TLMI SRTPEV TCVVDVDSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK

(continuación)

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
58	cadena pesada de H0311-H1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLLTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMI SRTPE VTCVVVDVSO EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
59	cadena pesada de H0311-H2	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLLTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMI SRTPE VTCVVVDVSO EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
60	cadena ligera de h0301-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
61	cadena ligera de h0301-L1	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
62	cadena ligera de H0302-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWy QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
63	cadena ligera de H0302-L1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWy QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
64	cadena ligera de H0302-L2	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
65	cadena ligera de H0311-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDShMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC

ES 2 843 586 T3

(continuación)

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
66	cadena ligera de H0311-L1	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSKASQSV D YDGDSHMN WY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
67	CSF1 humano	EEVSEYCSHM IGSGHLQSLQ RLIDSQMETS CQITFEFVDQ EQLKDPVCYL KKAFLLVQDI MEDTMRFRDN TPNAIIVQL QELSLRLKSC FTKDYEEDHK ACVRTFYETP LQLEKVKV FNETKNLLDK DWNIFSKNCN NSFAECSSQG HERQSEGS
68	IL-34 humana	NEPLEMWPLT QNEECTVTGF LRDKLQYRSR LQYMKHYFPI NYKISVPYEG VFRIANVTRL QRAQVSEREL RYLWVLVLSLATESVQDVLL EGHPSWKYLQ EVQTLNLLNVQ QGLTDEEVSP KVESVLSLLN APGPNLKLVR PKALLDNCFR VMELLYCSCC KQSSVLNWQD CEVPSQSCS PEPSLQYAAT QLYPPPPWSP SSPPHSTGSV RVPVRAQGEGL LP
69	FR1 de aceptor A humano	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
70	FR2 de aceptor A humano	WWRQAPGQGL EWMG
71	FR3 de aceptor A humano	RVTITADKST STAYMELSSL RSED TAVYYC AR
72	FR4 de aceptor A humano	WGQGTLTVS S
73	FR1 de aceptor B humano	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
74	FR2 de aceptor B humano	WWRQAPGQGL EWMG
75	FR3 de aceptor B humano	RVTITADKST STAYMELSSL RSED TAVYYC AR
76	FR4 de aceptor B humano	WGQGTLTVSS
77	FR1 de aceptor C humano	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
78	FR2 de aceptor C humano	WWRQAPGQGL EWMG
79	FR3 de aceptor C humano	RVTITADKST STAYMELSSL RSED TAVYYC AR
80	FR4 de aceptor C humano	WGQGTLTVS S
81	FR1 de aceptor D humano	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
82	FR2 de aceptor D humano	WYQQKPGQAP RLLIY
83	FR3 de aceptor D humano	GIPARFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY YC
84	FR4 de aceptor D humano	FGGGTKVEIK
85	FR1 de aceptor E humano	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
86	FR2 de aceptor E humano	WYQQKPGQAP RLLIY
87	FR3 de aceptor E humano	GIPARFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY YC

(continuación)

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
88	FR4 de aceptor E humano	FGQGTKVEIK
89	FR1 de aceptor F humano	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
90	FR2 de aceptor F humano	WYQQKPGQAP RLLIY
91	FR3 de aceptor F humano	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
92	FR4 de aceptor F humano	FGQGTKVEIK
93	ECD de mCSF1R-Fc	APVIEPSGPE LVVEPGETVT LRCVSNNGSVE WDGPISPYWT LPESPSTL TTRNATFKNT GTYRCTELED PMAGSTTIHL YVKDPAHSWN LLAQEVTVVE GQEAVLPCLI TDPALKDSVS LMREGGRQVL RKTVYFFSPW RGFIIIRKAKV LDSNTYVCKT MVNGRESTST GIWLKVNVRVH PEPPQIKLEP SKLVRIERGEA AQIVCSATNA EVGFNVILKR GDTKLEIPLN SDFQDNYYKK VRALSNAVD FQDAGIYSCV ASNDVGTRTA TMNFQVVEA YLNLTSEQSL LQEVSVGDSL ILTVHADAYP SIQHYNWYTL GPFQEDQRKL EFITQRAIYR YTFKLFNLNV KASEAGQYFL MAQNKAGWNN LTFELTLRYP PEVSVTWMPV NGSDVLFCDV SGYPQPSVTW MECRGTDRD DEAQALQVWN DTHPEVLSQK PFDKVI IQSQ LPIGTLKHM TYFCKTHNSV GNSSQYFRAV SLGQSKQEPK SSDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
94	IgG4 S241P humana	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPCPC APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSDQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPSSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSD DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK
95	Igk humana	RTVAAPSDFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Five Prime Therapeutics, Inc.
- <120> ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA CSF1R PARA TRATAR LA SVNP
- <130> 01134-0037-00PCT
- 10 <150> US 62/095.297
- <151> 22-12-2014
- <150> US 62/163.251
- <151> 18-05-2015
- 15 <160> 95
- <170> PatentIn versión 3.5
- 20 <210> 1
- <211> 953

ES 2 843 586 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> hCSF1R (longitud completa, sin secuencia líder)

<400> 1

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

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp
20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
35 40 45

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

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
65 70 75 80

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

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp
100 105 110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro
115 120 125

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr
130 135 140

ES 2 843 586 T3

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
145 150 155 160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
165 170 175

Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
195 200 205

Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
210 215 220

Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
225 230 235 240

Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn
245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
260 265 270

Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln
275 280 285

Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val
290 295 300

Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu
305 310 315 320

Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr
325 330 335

Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu
340 345 350

Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly
355 360 365

Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu
370 375 380

Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys
385 390 395 400

ES 2 843 586 T3

Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser
 405 410 415

Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp
 420 425 430

Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr
 435 440 445

Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr
 450 455 460

Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile
 465 470 475 480

Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu Phe Leu Phe
 485 490 495

Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu Leu Leu Leu
 500 505 510

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro Lys Tyr Gln
 515 520 525

Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser Tyr Thr Phe
 530 535 540

Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu Phe Pro Arg
 545 550 555 560

Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys
 565 570 575

Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp Ala Val Leu
 580 585 590

Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala Asp Glu Lys
 595 600 605

Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu Gly Gln His
 610 615 620

Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly Gly Pro Val
 625 630 635 640

Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu

ES 2 843 586 T3

				645						650						655
Arg	Arg	Lys	Ala	Glu	Ala	Met	Leu	Gly	Pro	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gln	
			660					665					670			
Asp	Pro	Glu	Gly	Gly	Val	Asp	Tyr	Lys	Asn	Ile	His	Leu	Glu	Lys	Lys	
		675					680					685				
Tyr	Val	Arg	Arg	Asp	Ser	Gly	Phe	Ser	Ser	Gln	Gly	Val	Asp	Thr	Tyr	
	690					695					700					
Val	Glu	Met	Arg	Pro	Val	Ser	Thr	Ser	Ser	Asn	Asp	Ser	Phe	Ser	Glu	
705					710					715					720	
Gln	Asp	Leu	Asp	Lys	Glu	Asp	Gly	Arg	Pro	Leu	Glu	Leu	Arg	Asp	Leu	
				725					730					735		
Leu	His	Phe	Ser	Ser	Gln	Val	Ala	Gln	Gly	Met	Ala	Phe	Leu	Ala	Ser	
			740					745					750			
Lys	Asn	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Val	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Leu	Thr	
		755					760					765				
Asn	Gly	His	Val	Ala	Lys	Ile	Gly	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	
	770					775					780					
Met	Asn	Asp	Ser	Asn	Tyr	Ile	Val	Lys	Gly	Asn	Ala	Arg	Leu	Pro	Val	
785					790					795					800	
Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe	Asp	Cys	Val	Tyr	Thr	Val	Gln	
				805					810					815		
Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Ile	Leu	Leu	Trp	Glu	Ile	Phe	Ser	Leu	
			820					825					830			
Gly	Leu	Asn	Pro	Tyr	Pro	Gly	Ile	Leu	Val	Asn	Ser	Lys	Phe	Tyr	Lys	
		835					840					845				
Leu	Val	Lys	Asp	Gly	Tyr	Gln	Met	Ala	Gln	Pro	Ala	Phe	Ala	Pro	Lys	
	850					855					860					
Asn	Ile	Tyr	Ser	Ile	Met	Gln	Ala	Cys	Trp	Ala	Leu	Glu	Pro	Thr	His	
865					870					875					880	
Arg	Pro	Thr	Phe	Gln	Gln	Ile	Cys	Ser	Phe	Leu	Gln	Glu	Gln	Ala	Gln	
				885					890					895		

ES 2 843 586 T3

Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser Ser Ser Arg
 900 905 910

Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu Glu Ser Ser
 915 920 925

Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala Gln Pro Leu
 930 935 940

Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys
 945 950

<210> 2
 <211> 972
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(972)
 <223> hCSF1R (longitud completa, + secuencia líder)

<400> 2

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala Trp His
 1 5 10 15

Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val
 20 25 30

Lys Pro Gly Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val
 35 40 45

Glu Trp Asp Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly
 50 55 60

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

Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala
 85 90 95

Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala
 100 105 110

Gln Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu
 115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg
 130 135 140

ES 2 843 586 T3

Gly Arg Pro Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His
145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln
165 170 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg
180 185 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val
195 200 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys
210 215 220

Ser Ala Ser Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn
225 230 235 240

Asn Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg
245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His
260 265 270

Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser
275 280 285

Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser
290 295 300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn
305 310 315 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala
340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu
355 360 365

Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg
370 375 380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr

ES 2 843 586 T3

Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly
645 650 655

Gly Pro Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu
660 665 670

Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser
675 680 685

Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu
690 695 700

Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val
705 710 715 720

Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser
725 730 735

Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu
740 745 750

Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe
755 760 765

Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val
770 775 780

Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala
785 790 795 800

Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg
805 810 815

Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr
820 825 830

Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile
835 840 845

Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys
850 855 860

Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe
865 870 875 880

Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu
885 890 895

ES 2 843 586 T3

Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu
 900 905 910

Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser
 915 920 925

Ser Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu
 930 935 940

Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala
 945 950 955 960

Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys
 965 970

5 <210> 3
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia líder de cadena ligera
 <400> 3

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly
 20

15 <210> 4
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia líder de cadena pesada
 <400> 4

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

Val Leu Ser

25 <210> 5
 <211> 487
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> ECD.506 de hCSF1R

ES 2 843 586 T3

<400> 5

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

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp
 20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
 35 40 45

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

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
 65 70 75 80

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

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp
 100 105 110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro
 115 120 125

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr
 130 135 140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
 145 150 155 160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
 165 170 175

Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
 180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
 195 200 205

Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
 210 215 220

Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
 225 230 235 240

ES 2 843 586 T3

Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn
 245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
 260 265 270

Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln
 275 280 285

Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val
 290 295 300

Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320

Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr
 325 330 335

Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu
 340 345 350

Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly
 355 360 365

Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu
 370 375 380

Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys
 385 390 395 400

Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser
 405 410 415

Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp
 420 425 430

Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr
 435 440 445

Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr
 450 455 460

Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile
 465 470 475 480

Pro Ile Ser Ala Gly Ala His
 485

ES 2 843 586 T3

<210> 6
 <211> 719
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> ECD.506 de hCSF1R-Fc

10

<400> 6

```

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

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp
          20          25          30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
          35          40          45

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

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
65          70          75          80

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

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp
          100          105          110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro
          115          120          125

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr
130          135          140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
145          150          155          160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
          165          170          175

Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
          180          185          190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
195          200          205
    
```

ES 2 843 586 T3

Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
 210 215 220

Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
 225 230 235 240

Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn
 245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
 260 265 270

Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln
 275 280 285

Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val
 290 295 300

Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320

Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr
 325 330 335

Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu
 340 345 350

Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly
 355 360 365

Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu
 370 375 380

Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys
 385 390 395 400

Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser
 405 410 415

Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp
 420 425 430

Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr
 435 440 445

Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr
 450 455 460

ES 2 843 586 T3

Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile
 465 470 475 480

 Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 485 490 495

 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 500 505 510

 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 515 520 525

 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 530 535 540

 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 545 550 555 560

 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 565 570 575

 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 580 585 590

 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 595 600 605

 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 610 615 620

 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 625 630 635 640

 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 645 650 655

 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 660 665 670

 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 675 680 685

 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 690 695 700

 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

705

710

715

ES 2 843 586 T3

<210> 7
 <211> 506
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ECD de cynoCSF1R (con secuencia líder)

 10 <400> 7

 Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Thr Ala Trp His
 1 5 10 15

 Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val
 20 25 30

 Lys Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val
 35 40 45

 Glu Trp Asp Gly Pro Ile Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly
 50 55 60

 Pro Ser Ser Val Leu Thr Thr Thr Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Arg
 65 70 75 80

 Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala
 85 90 95

 Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala
 100 105 110

 Lys Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu
 115 120 125

 Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg
 130 135 140

 Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His
 145 150 155 160

 Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln
 165 170 175

 Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg
 180 185 190

 Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val
 195 200 205

ES 2 843 586 T3

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys
 210 215 220

Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn
 225 230 235 240

Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asp Asn Arg
 245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His
 260 265 270

Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser
 275 280 285

Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asp Leu Ser
 290 295 300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn
 305 310 315 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
 325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala
 340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu
 355 360 365

Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg
 370 375 380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr
 385 390 395 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Ser Ile Asn Gly Ser Gly Thr
 405 410 415

Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu
 420 425 430

Gln Cys Ala Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln
 435 440 445

Val Trp Val Asp Pro His Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe Gln

ES 2 843 586 T3

450

455

460

Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Ala Glu Thr Leu Glu His Asn
465 470 475 480

Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp
485 490 495

Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala Arg
500 505

<210> 8

<211> 740

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> ECD de cynoCSF1R-Fc (con secuencia líder)

<400> 8

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Thr Ala Trp His
1 5 10 15

Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val
20 25 30

Lys Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val
35 40 45

Glu Trp Asp Gly Pro Ile Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly
50 55 60

Pro Ser Ser Val Leu Thr Thr Thr Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Arg
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala
85 90 95

Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala
100 105 110

Lys Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu
115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg
130 135 140

Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His
145 150 155 160

ES 2 843 586 T3

Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln
165 170 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg
180 185 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val
195 200 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys
210 215 220

Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn
225 230 235 240

Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asp Asn Arg
245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His
260 265 270

Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser
275 280 285

Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asp Leu Ser
290 295 300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn
305 310 315

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala
340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu
355 360 365

Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg
370 375 380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr
385 390 395 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Ser Ile Asn Gly Ser Gly Thr

ES 2 843 586 T3

405 410 415
 Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu
 420 425 430
 Gln Cys Ala Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln
 435 440 445
 Val Trp Val Asp Pro His Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe Gln
 450 455 460
 Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Ala Glu Thr Leu Glu His Asn
 465 470 475 480
 Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp
 485 490 495
 Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala Arg Gly Ser Glu Pro Lys Ser
 500 505 510
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 515 520 525
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 530 535 540
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 545 550 555 560
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 565 570 575
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 580 585 590
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 595 600 605
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 610 615 620
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 625 630 635 640
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 645 650 655

ES 2 843 586 T3

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
660 665 670

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
675 680 685

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
690 695 700

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
705 710 715 720

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
725 730 735

Ser Pro Gly Lys
740

<210> 9
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región variable de cadena pesada del Fab 0301

<400> 9

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

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

Tyr Met Ile Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

120

ES 2 843 586 T3

<210> 10
 <211> 111
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región variable de cadena ligera del Fab 0301

10 <400> 10

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

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

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 11
 15 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> Región variable de cadena pesada del Fab 0302

<400> 11

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

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

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

ES 2 843 586 T3

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región variable de cadena ligera del Fab 0302
<400> 12

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

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

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

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

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

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

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

<210> 13
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 843 586 T3

<220>

<223> Región variable de cadena pesada del Fab 0311

<400> 13

5

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
100 105 110

Gly Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14

<211> 111

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera del Fab 0311

15

<400> 14

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

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

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

ES 2 843 586 T3

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

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

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

5 <210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> CDR1 de cadena pesada de 0301
<400> 15

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Ile
1 5 10

15 <210> 16
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> CDR de cadena pesada de 0301
<400> 16

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

25 Gly
<210> 17
<211> 13
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR3 de cadena pesada de 0301
35 <400> 17

Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

40 <210> 18
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 843 586 T3

<223> CDR1 de cadena ligera de 0301

<400> 18

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr Met Asn
 1 5 10 15

5

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de cadena ligera de 0301

15 <400> 19

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

20 <210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> CDR3 de cadena ligera de 0301

<400> 20

His Leu Ser Asn Glu Asp Leu Ser Thr
 1 5

30

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> CDR1 de cadena pesada de 0302

<400> 21

40

Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe Asn Ile His
 1 5 10

45 <210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> CDR2 de cadena pesada de 0302

<400> 22

Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

5 <210> 23
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> CDR3 de cadena pesada de 0302

<400> 23

Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr
 1 5 10

15 <210> 24
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> CDR1 de cadena ligera de 0302

<400> 24

25 Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Leu Ser Phe Met Asn
 1 5 10 15

30 <210> 25
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> CDR2 de cadena ligera de 0302

<400> 25

Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

40 <210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> CDR3 de cadena ligera de 0302

<400> 26

Gln Gln Ser Lys Glu Leu Pro Trp Thr
 1 5

50 <210> 27
 <211> 10
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

ES 2 843 586 T3

<220>
<223> CDR1 de cadena pesada de 0311

5 <400> 27

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Asn Met His
1 5 10

10 <210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> CDR2 de cadena pesada de 0311

<400> 28

Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

20 <210> 29
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> CDR3 de cadena pesada de 0311

<400> 29

30 Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser
1 5 10

35 <210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> CDR1 de cadena ligera de 0311

<400> 30

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser His Met Asn
1 5 10 15

45 <210> 31
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> CDR2 de cadena ligera de 0311

<400> 31

ES 2 843 586 T3

Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

5 <210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> CDR3 de cadena ligera de 0311

<400> 32

Gln Gln Gly Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

15 <210> 33
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Cadena pesada de cAb 0301

<400> 33

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

ES 2 843 586 T3

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

ES 2 843 586 T3

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

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

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

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

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

Lys

<210> 34
<211> 448
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Cadena ligera de cAb 0301

<400> 34

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

ES 2 843 586 T3

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

ES 2 843 586 T3

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

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

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

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

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

<210> 35
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Cadena pesada de cAb 0302

10

<400> 35

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

ES 2 843 586 T3

130						135										140
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	
145					150					155						160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	
				165					170					175		
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	
			180					185					190			
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	
			195				200					205				
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	
	210					215					220					
Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
225					230					235					240	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
				245					250					255		
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	
			260					265					270			
Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
		275					280					285				
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
	290					295					300					
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	
305					310					315					320	
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	
				325					330					335		
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	
			340					345					350			
Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	
		355					360					365				
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	
	370					375					380					

ES 2 843 586 T3

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

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

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

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

<210> 36
<211> 218
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cadena ligera de cAb 0302

<400> 36

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

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

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

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

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

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

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

5

10

ES 2 843 586 T3

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

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

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

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

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

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

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

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

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

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

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

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

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

ES 2 843 586 T3

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

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

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

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

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

<210> 39

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de h0301-H0

<400> 39

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 Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 40

ES 2 843 586 T3

<211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Región variable de cadena pesada de h0301-H1
 <400> 40

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 Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

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

10
 <210> 41
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Región variable de cadena pesada de h0301-H2
 20 <400> 41

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 Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

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

ES 2 843 586 T3

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 42
<211> 121
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Región variable de cadena pesada de H0302-H1

<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 Tyr Thr Phe Ser Asp Phe
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 843 586 T3

<210> 43
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Región variable de cadena pesada de H0302-H2

<400> 43

10

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 Tyr Thr Phe Ser Asp Phe
 20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 44
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Región variable de cadena pesada de H0311-H1

20

<400> 44

ES 2 843 586 T3

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 Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
 100 105 110

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

- 5 <210> 45
- <211> 122
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Región variable de cadena pesada de H0311-H2
- <400> 45

ES 2 843 586 T3

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 Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
 100 105 110

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

5 <210> 46
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Región variable de cadena ligera de h0301-L0

<400> 46

ES 2 843 586 T3

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

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

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

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

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

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

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 47

<211> 111

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Región variable de cadena ligera de h0301-L1

<400> 47

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

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

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

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

ES 2 843 586 T3

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

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

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 48
<211> 111
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Región variable de cadena ligera de H0302-L0
<400> 48

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

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

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

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

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

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

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

15 <210> 49
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Región variable de cadena ligera de H0302-L1
<400> 49

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

ES 2 843 586 T3

```

1           5           10           15

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

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

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

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

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

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

```

<210> 50
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región variable de cadena ligera de H0302-L2

<400> 50

```

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

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

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

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

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

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

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

```

ES 2 843 586 T3

5 <210> 51
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región variable de cadena ligera de H0311-L0

10 <400> 51

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

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

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

15 <210> 52
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región variable de cadena ligera de H0311-L1

20 <400> 52

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

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

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

ES 2 843 586 T3

50

55

60

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

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 53

<211> 449

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de h0301-H0

<400> 53

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 Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

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

5

10

ES 2 843 586 T3

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

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

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

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

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

ES 2 843 586 T3

405

410

415

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

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

Lys

<210> 54
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena pesada de h0301-H1

<400> 54

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 Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

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

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

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

ES 2 843 586 T3

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

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

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

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

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

ES 2 843 586 T3

405

410

415

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

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

Lys

<210> 55
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cadena pesada de h0301-H2

<400> 55

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 Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

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

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

ES 2 843 586 T3

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

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

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

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

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

ES 2 843 586 T3

405

410

415

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

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

Lys

<210> 56
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena pesada de H0302-H1

<400> 56

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 Tyr Thr Phe Ser Asp Phe
 20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

ES 2 843 586 T3

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

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

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

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

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser

ES 2 843 586 T3

405

410

415

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

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

<210> 57
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena pesada de H0302-H2

<400> 57

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 Tyr Thr Phe Ser Asp Phe
 20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

ES 2 843 586 T3

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

ES 2 843 586 T3

<210> 58
 <211> 449
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cadena pesada de H0311-H1
 10 <400> 58

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

ES 2 843 586 T3

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

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

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

ES 2 843 586 T3

<210> 59
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Cadena pesada de H0311-H2

10

<400> 59

```

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 Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20          25          30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
50          55          60

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

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

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
100         105         110

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

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

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

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

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

ES 2 843 586 T3

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

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

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

ES 2 843 586 T3

<210> 60
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Cadena ligera de h0301-L0

10

<400> 60

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

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

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

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

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

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

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

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

ES 2 843 586 T3

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

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

5 <210> 61
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Cadena ligera de h0301-L1
 <400> 61

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

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

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

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

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

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

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

ES 2 843 586 T3

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

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

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

5 <210> 62
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Cadena ligera de H0302-L0

<400> 62

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

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

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

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

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

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

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

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

ES 2 843 586 T3

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

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

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

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

5 <210> 63
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Cadena ligera de H0302-L1
 <400> 63

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

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

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

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

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

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

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

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

ES 2 843 586 T3

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

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

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

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

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

<210> 65
<211> 218
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cadena ligera de H0311-L0

<400> 65

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

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

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

ES 2 843 586 T3

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

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

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

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

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

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

<210> 66
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena ligera de H0311-L1

<400> 66

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

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

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

5

10

ES 2 843 586 T3

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

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

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

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

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

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

<210> 67
 <211> 158
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(158)
 <223> CSF1 humano

10

<400> 67

Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu
 1 5 10 15

Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln
 20 25 30

Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys
 35 40 45

Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr
 50 55 60

Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu
 65 70 75 80

Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu
 85 90 95

ES 2 843 586 T3

Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln
 100 105 110

Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu
 115 120 125

Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala
 130 135 140

Glu Cys Ser Ser Gln Gly His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser
 145 150 155

5 <210> 68
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(222)
 <223> IL-34 humano

15 <400> 68

Asn Glu Pro Leu Glu Met Trp Pro Leu Thr Gln Asn Glu Glu Cys Thr
 1 5 10 15

Val Thr Gly Phe Leu Arg Asp Lys Leu Gln Tyr Arg Ser Arg Leu Gln
 20 25 30

Tyr Met Lys His Tyr Phe Pro Ile Asn Tyr Lys Ile Ser Val Pro Tyr
 35 40 45

Glu Gly Val Phe Arg Ile Ala Asn Val Thr Arg Leu Gln Arg Ala Gln
 50 55 60

Val Ser Glu Arg Glu Leu Arg Tyr Leu Trp Val Leu Val Ser Leu Ser
 65 70 75 80

Ala Thr Glu Ser Val Gln Asp Val Leu Leu Glu Gly His Pro Ser Trp
 85 90 95

Lys Tyr Leu Gln Glu Val Gln Thr Leu Leu Leu Asn Val Gln Gln Gly
 100 105 110

Leu Thr Asp Val Glu Val Ser Pro Lys Val Glu Ser Val Leu Ser Leu
 115 120 125

ES 2 843 586 T3

Leu Asn Ala Pro Gly Pro Asn Leu Lys Leu Val Arg Pro Lys Ala Leu
 130 135 140

Leu Asp Asn Cys Phe Arg Val Met Glu Leu Leu Tyr Cys Ser Cys Cys
 145 150 155 160

Lys Gln Ser Ser Val Leu Asn Trp Gln Asp Cys Glu Val Pro Ser Pro
 165 170 175

Gln Ser Cys Ser Pro Glu Pro Ser Leu Gln Tyr Ala Ala Thr Gln Leu
 180 185 190

Tyr Pro Pro Pro Pro Trp Ser Pro Ser Ser Pro Pro His Ser Thr Gly
 195 200 205

Ser Val Arg Pro Val Arg Ala Gln Gly Glu Gly Leu Leu Pro
 210 215 220

5 <210> 69
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> FR1 de aceptor A humano
 <400> 69

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
 20 25

15 <210> 70
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> FR2 de aceptor A humano
 <400> 70

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10

25 <210> 71
 <211> 32
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> FR3 de aceptor A humano

ES 2 843 586 T3

<400> 71

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

5 <210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> FR4 de aceptor A humano

<400> 72

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

15 <210> 73
<211> 25
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> FR1 de aceptor B humano

25 <400> 73

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
20 25

30 <210> 74
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> FR2 de aceptor B humano

<400> 74

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

40 <210> 75
<211> 32
<212> PRT
45 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> FR3 de aceptor B humano

ES 2 843 586 T3

<400> 75

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

5 <210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> FR4 de aceptor B humano

<400> 76

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

15

<210> 77
<211> 25
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> FR1 de aceptor C humano

25 <400> 77

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
20 25

30 <210> 78
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
35 <223> FR2 de aceptor C humano

<400> 78

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

40

<210> 79
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>

ES 2 843 586 T3

<223> FR3 de aceptor C humano

<400> 79

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

5

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> FR4 de aceptor C humano

15 <400> 80

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 81

20 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> FR1 de aceptor D humano

<400> 81

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

30

<210> 82

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> FR2 de aceptor D humano

<400> 82

40

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 83

<211> 32

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

ES 2 843 586 T3

<220>

<223> FR3 de aceptor D humano

<400> 83

5

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 84

<211> 10

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FR4 de aceptor D humano

15

<400> 84

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

20

<210> 85

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> FR1 de aceptor E humano

<400> 85

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

30

<210> 86

<211> 15

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FR2 de aceptor E humano

40

<400> 86

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

45

<210> 87

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 843 586 T3

<220>

<223> FR3 de aceptor E humano

<400> 87

5

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 88

<211> 10

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FR4 de aceptor E humano

15

<400> 88

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

20

<210> 89

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> FR1 de aceptor F humano

<400> 89

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

30

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 90

<211> 15

35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FR2 de aceptor F humano

40

<400> 90

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

45

<210> 91

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 843 586 T3

<220>

<223> FR3 de aceptor F humano

<400> 91

5

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 92

<211> 10

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FR4 de aceptor F humano

15

<400> 92

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

20

<210> 93

<211> 719

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> ECD de mCSF1R-Fc

<400> 93

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

Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Ser Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp
20 25 30

Gly Pro Ile Ser Pro Tyr Trp Thr Leu Asp Pro Glu Ser Pro Gly Ser
35 40 45

Thr Leu Thr Thr Arg Asn Ala Thr Phe Lys Asn Thr Gly Thr Tyr Arg
50 55 60

Cys Thr Glu Leu Glu Asp Pro Met Ala Gly Ser Thr Thr Ile His Leu
65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala His Ser Trp Asn Leu Leu Ala Gln Glu Val
85 90 95

ES 2 843 586 T3

Thr Val Val Glu Gly Gln Glu Ala Val Leu Pro Cys Leu Ile Thr Asp
 100 105 110

Pro Ala Leu Lys Asp Ser Val Ser Leu Met Arg Glu Gly Gly Arg Gln
 115 120 125

Val Leu Arg Lys Thr Val Tyr Phe Phe Ser Pro Trp Arg Gly Phe Ile
 130 135 140

Ile Arg Lys Ala Lys Val Leu Asp Ser Asn Thr Tyr Val Cys Lys Thr
 145 150 155 160

Met Val Asn Gly Arg Glu Ser Thr Ser Thr Gly Ile Trp Leu Lys Val
 165 170 175

Asn Arg Val His Pro Glu Pro Pro Gln Ile Lys Leu Glu Pro Ser Lys
 180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Thr
 195 200 205

Asn Ala Glu Val Gly Phe Asn Val Ile Leu Lys Arg Gly Asp Thr Lys
 210 215 220

Leu Glu Ile Pro Leu Asn Ser Asp Phe Gln Asp Asn Tyr Tyr Lys Lys
 225 230 235 240

Val Arg Ala Leu Ser Leu Asn Ala Val Asp Phe Gln Asp Ala Gly Ile
 245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Asp Val Gly Thr Arg Thr Ala Thr Met
 260 265 270

Asn Phe Gln Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Thr Ser Glu Gln
 275 280 285

Ser Leu Leu Gln Glu Val Ser Val Gly Asp Ser Leu Ile Leu Thr Val
 290 295 300

His Ala Asp Ala Tyr Pro Ser Ile Gln His Tyr Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320

Gly Pro Phe Phe Glu Asp Gln Arg Lys Leu Glu Phe Ile Thr Gln Arg
 325 330 335

Ala Ile Tyr Arg Tyr Thr Phe Lys Leu Phe Leu Asn Arg Val Lys Ala
 340 345 350

ES 2 843 586 T3

Ser Glu Ala Gly Gln Tyr Phe Leu Met Ala Gln Asn Lys Ala Gly Trp
355 360 365

Asn Asn Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser
370 375 380

Val Thr Trp Met Pro Val Asn Gly Ser Asp Val Leu Phe Cys Asp Val
385 390 395 400

Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Ser Val Thr Trp Met Glu Cys Arg Gly His
405 410 415

Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Ala Leu Gln Val Trp Asn Asp Thr
420 425 430

His Pro Glu Val Leu Ser Gln Lys Pro Phe Asp Lys Val Ile Ile Gln
435 440 445

Ser Gln Leu Pro Ile Gly Thr Leu Lys His Asn Met Thr Tyr Phe Cys
450 455 460

Lys Thr His Asn Ser Val Gly Asn Ser Ser Gln Tyr Phe Arg Ala Val
465 470 475 480

Ser Leu Gly Gln Ser Lys Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

ES 2 843 586 T3

595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
610 615 620

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 94
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> IgG4 S241P humana

<400> 94

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

ES 2 843 586 T3

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

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

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

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

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

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

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 95
 <211> 107

ES 2 843 586 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(107)
 <223> Ig-kappa humana

<400> 95

5

10

```

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

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

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

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

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

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

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

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que se une a CSF1R para su uso en un método de tratamiento de la sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP) en un sujeto, en donde el sujeto experimenta uno o más de uno de (a) una reducción en el dolor articular, (b) una amplitud de movimiento aumentada en una articulación y (c) un aumento de la capacidad funcional de una articulación, y en donde el anticuerpo se selecciona entre:
- 5 a) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 39 y una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 46;
- 10 b) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende una CDR1 de cadena pesada (HC) que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 15, una CDR2 de HC que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 16 y una CDR3 de HC que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 17 y una cadena ligera que comprende una CDR1 de cadena ligera (LC) que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 18, una CDR2 de LC que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 19 y una CDR3 de LC que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 20; y
- 15 c) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 53 y una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60 y en donde el método comprende administrar 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg o 4 mg/kg del anticuerpo al sujeto.
2. El anticuerpo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-CSF1R bloquea la unión de CSF1 y/o de IL-34 a CSF1R.
- 20 3. El anticuerpo para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el anticuerpo anti-CSF1R inhibe la fosforilación de CSF1R inducida por ligando *in vitro*.
4. El anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
- 25 5. El anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el anticuerpo anti-CSF1R comprende una región constante de cadena pesada de IgG4 con una sustitución S241P (numeración de UE).
- 30 6. El anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 53 y una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 60.
7. El anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo se selecciona entre un Fab, un Fv, un scFv, un Fab' y un (Fab')₂.
- 35 8. El anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo se administra al sujeto una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes.
- 40 9. El anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde se reduce el volumen tumoral de la SVNP en al menos un 30 % o al menos un 40 % o al menos un 50 % o al menos un 60 % o al menos un 70 % después de la administración de al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o al menos diez dosis del anticuerpo que se une a CSF1R.
- 45 10. El anticuerpo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el volumen tumoral es volumen tumoral en una sola articulación.
11. El anticuerpo para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la articulación individual se selecciona entre una articulación de cadera y una articulación de rodilla.
- 50 12. El anticuerpo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el volumen tumoral es el volumen tumoral total en todas las articulaciones afectadas por la SVNP.
13. El anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde, antes de administrar la primera dosis del anticuerpo al sujeto, el sujeto ha recibido un primer tratamiento seleccionado entre sinovectomía quirúrgica, radioterapia, sinovectomía con radioisótopos y reemplazo de la articulación.
- 55 14. El anticuerpo para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la SVNP ha recidivado o ha progresado después del primer tratamiento.
- 60 15. El anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el anticuerpo se administra antes de un tratamiento seleccionado entre sinovectomía quirúrgica, radioterapia, sinovectomía con radioisótopos y reemplazo de la articulación o en donde el tumor no es operable.
- 65 16. El anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el sujeto no ha recibido tratamiento previo con un inhibidor de CSF1R.

ID del Ab	Cadenas L/H	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
CAb0301	precursor aceptor humano A	Ab1	S	L	E	N	I	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																					
		Ab2	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				
		Ab3	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				
		Ab4	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				
		Ab5	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				
		Ab6	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				
CAb0302	precursor aceptor humano B	Ab7	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																					
		Ab8	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				
		Ab9	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				
		Ab10	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				
		Ab11	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				
		Ab12	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				
CAb 0311	precursor aceptor humano C	Ab13	S	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																					
		Ab14	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				
		Ab15	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				
		Ab16	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				
		Ab17	G	L	E	N	M	G	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	F	N	Q	K	F	K	G	V	K	G	K	R	V	T	L	I	T	A	T	A	K	S	S	T	S	T	A	Y	M	Q	L																																																				

FIG. 1B

ID del Ab	Cadenas L/H	CDRH3																			OR	CH	CDS																		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19																					
CAB0301 precursor aceptor humano A	Ab1	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
	Ab2	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
	Ab3	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
	Ab4	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
	Ab5	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
	Ab6	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
CAB0302 precursor aceptor humano B	Ab7	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
	Ab8	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
	Ab9	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
	Ab10	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
	Ab11	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
	Ab12	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
CAB 0311 precursor aceptor humano C	Ab13	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
	Ab14	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
	Ab15	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	
	Ab16	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	R	E	S	F	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	

FIG. 1C

ID del Ab	Cadenas L/H	CDRL2																				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
CAb0301	precursor	W	Y	Q	Q	K	F	Q	Q	F	Q	Q	F	Q	Q	F	Q	Q	F	Q	Q	
	acceptor humano D	W	Y	Q	Q	K	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab1	W	Y	Q	Q	K	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab2	W	Y	Q	Q	K	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab3	W	Y	Q	Q	K	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab4	W	Y	Q	Q	K	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab5	W	Y	Q	Q	K	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
CAb0302	precursor	W	F	Q	Q	K	P	Q	Q	P	Q	Q	P	Q	Q	P	Q	Q	P	Q	Q	
	acceptor humano E	W	F	Q	Q	K	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab7	W	F	Q	Q	K	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab8	W	Y	Q	Q	K	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab9	W	Y	Q	Q	K	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab10	W	Y	Q	Q	K	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab11	W	Y	Q	Q	K	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
CAb 0313	precursor	W	F	Q	Q	K	P	Q	Q	P	Q	Q	P	Q	Q	P	Q	Q	P	Q	Q	
	acceptor humano F	W	F	Q	Q	K	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab13	W	F	Q	Q	K	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab14	W	Y	Q	Q	K	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab15	W	Y	Q	Q	K	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	Ab16	W	Y	Q	Q	K	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L

FIG. 2B

ID del Ab	Cadenas L/H	CDRL3	OR	CH	OR	CH
CAb0301	precursor	F T L N I H P V E E E D A A T Y Y C	101	10		
	ceptor humano D	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	102	81-84		
Ab1	h0301-L0H0	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	103	46		
Ab2	h0301-L0H1	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	104	46		
Ab3	h0301-L0H2	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	105	46		
Ab4	h0301-L1H0	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	106	47		
Ab5	h0301-L1H1	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	107	47		
Ab6	h0301-L1H2	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	108	47		
CAb0302	precursor	F T L T I D P V E E A D D A A T Y F C	109			
	ceptor humano E	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	110	85-88		
Ab7	h0302-L0H1	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	111	48		
Ab8	h0302-L1H1	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	112	49		
Ab9	h0302-L2H1	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	113	50		
Ab10	h0302-L0H2	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	114	48		
Ab11	h0302-L1H2	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	115	49		
Ab12	h0302-L2H2	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	116	50		
CAb 0311	precursor	F T L T I H P V E E E D A A T Y Y C	117	14		
	ceptor humano F	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	118	89-92		
Ab13	h0311-L0H1	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	119	51		
Ab14	h0311-L1H1	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	120	52		
Ab15	h0311-L0H2	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	121	51		
Ab16	h0311-L1H2	F T L T I S S L E E P E D F A V Y Y C	122	52		

FIG. 2C

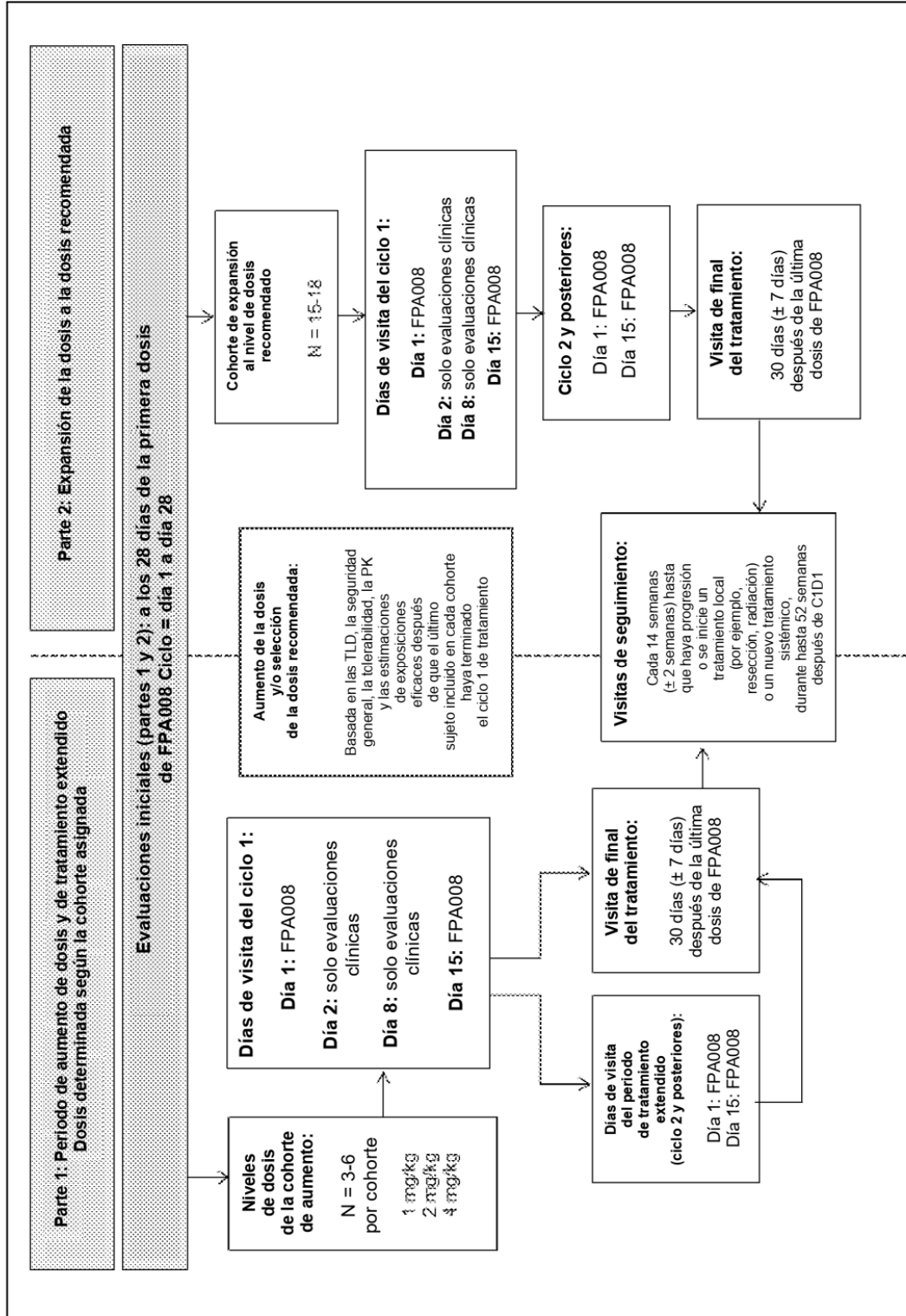


FIG. 3