ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN AL FACTOR DE COAGULACIÓN IX Y AL FACTOR DE COAGULACIÓN X

REFERENCIA A LAS SOLICITUDES ANTERIORES PRESENTADAS

[0001] La presente solicitud presenta un beneficio a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/425,921, presentada el 23 de noviembre de 2016, Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 62/452,809, presentada el 31 de enero de 2017, Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 62/529,805, presentada el 7 de julio de 2017, y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/587,284, presentada el 16 de noviembre de 2017, que se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS PRESENTADO ELECTRÓNICAMENTE A TRAVÉS DE EFS-WEB

[0002] El contenido del listado de secuencias presentado electrónicamente (Nombre: 4159.485PC04_Sequence_listing_ST25.txt; Tamaño: 1,053,370 bytes, y Fecha de creación: 21 de noviembre de 2017) archivado con la aplicación se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0003] Esta solicitud se refiere, entre otras cosas, a anticuerpos que se unen preferentemente al factor de coagulación IX activado o al factor de coagulación X zimógeno, así como a moléculas biespecíficas que comprenden ambas especificidades que imitan el cofactor de factor VIII activado.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0004] La hemofilia A es un trastorno recesivo grave relacionado con el cromosoma X causado por mutaciones en el gen del

factor VIII (FVIII). El FVIII está involucrado en la vía intrínseca de la coagulación de la sangre, y la deficiencia de FVIII conduce a que la sangre coagule poco o casi nada. La deficiencia de FVIII, conocida alternativamente como hemofilia A, es uno de los trastornos hemorrágicos más comunes, y afecta a uno de cada 10,000 hombres (Stonebraker et al. (2012) Haemophilia 18(3):e91-4). La hemofilia A tiene tres grados de severidad definidos por los niveles plasmáticos del factor FVIII de 1% o menos ("grave"), del 2 al 5% ("moderada") y del 6 al 30% ("leve") (White et al. 2001) Thromb. Haemost. 85:560). En las formas graves del trastorno, las primeras hemorragias suelen aparecer a los 5 o 6 meses de edad, mientras que las primeras hemorragias se retrasan hasta aproximadamente 1 a 2 años de edad en forma moderada. Una hemorragia puede aparecer espontáneamente o después de un trauma mínimo. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes con hemofilia A se clasifican como personas con la forma grave de la enfermedad. Estos pacientes experimentan hemorragia severa que comienza en la infancia temprana y episodios frecuentes de sangrado espontáneo o excesivo más adelante en la vida. El sangrado ocurre comúnmente en articulaciones y músculos, y sin un tratamiento apropiado, la hemorragia recurrente puede conducir a una hemoartropatía irreversible (Manco-Johnson y otros (2007) N. Engl. J. Med. 357(6):535-44).

[0005] Un objetivo importante del tratamiento de la hemofilia A es mantener los niveles plasmáticos de FVIII≥ 1%, lo que reduce el riesgo de hemorragia. Para lograr esto, el FVIII recombinante o derivado de plasma intravenoso se administra con frecuencia como terapia profiláctica. Sin embargo, este estándar actual de tratamiento de la hemofilia A es difícil, tiene varios inconvenientes e implica una considerable carga física y mental para los pacientes y sus familias.

[0006] El obstáculo más común en el tratamiento con FVIII es

la producción de aloanticuerpos contra FVIII, que actúan como inhibidores de FVIII. Hasta el 30% de los pacientes gravemente afectados desarrollan tales aloanticuerpos, y una vez desarrollados, el uso efectivo de FVIII para tratar hemorragias en curso es restringido (Kempton & White (2009) Blood 113 (1):11-7). En tales casos, se usan agentes de derivación alternativos para controlar el sangrado. Sin embargo, estos agentes generalmente tienen vidas medias más cortas y no siempre son efectivos. Además, se requiere administración frecuente de FVIII debido a su corta vida media en plasma (un promedio de aproximadamente 12 horas en adultos, e incluso más corto en niños). Tal régimen puede ser difícil, particularmente en niños pequeños. Dado que los tratamientos disponibles se asocian con complicaciones y efectos secundarios, no existe un tratamiento único que trate la hemofilia de manera óptima y efectiva. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad insatisfecha de tratamientos nuevos y efectivos que resuelvan los inconvenientes de tratar la hemofilia A con FVIII.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[0007] La presente descripción proporciona un anticuerpo aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente al factor IX activado (FIXa) ("anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo"), en el que el anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo se une preferentemente a FIXa en presencia de FIXa y factor IX zimógeno (FIXz). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo se une a FIXa con una afinidad de unión mayor que una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXa o una porción de unión al antígeno del mismo a FIXz. La descripción también proporciona un anticuerpo anti-FIXa aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une a FIXa con una afinidad de unión

mayor que una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXa o una porción de unión al antígeno del mismo a FIXz. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo se une a FIXa con una K_D de aproximadamente 100 nM o menos, aproximadamente 90 nM o menos, aproximadamente 80 nM o menos, aproximadamente 70 nM o menos, aproximadamente 60 nM o menos , aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 40 nM o menos, aproximadamente 30 nM o menos, aproximadamente 20 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 8 nM o menos, aproximadamente 6 nM o menos, aproximadamente 4 nM o menos, aproximadamente 2 nM o menos, aproximadamente 1 nM o menos según se determina mediante un ensayo de Interferometría Bio-capa (BLI). En algunos aspectos, FIXa es FIXa libre, FIXa en un complejo tenase, o FIXa enlazado covalentemente a EGR-CMK (FIXa-SM). En algunos aspectos, el FIXz comprende el Factor IX no activable (FIXn). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C. En algunos aspectos, dicho anticuerpo de referencia se selecciona de BIIB-9-484, BIIB-9-440, BIIB-9-882, BIIB-9-460, BIIB-9-433, y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo se une preferentemente a FIXa-SM en comparación con FIXa o FIXz libre y/o se une a FIXa-SM con una afinidad de unión mayor que una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo para liberar FIXa o FIXz. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, compite de

forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3A. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3A. En algunos aspectos, dicho anticuerpo de referencia se selecciona de BIIB-9-484, BIIB-9-440, BIIB-9-460 y cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo se une preferentemente a FIXa libre en comparación con FIXa-SM o FIXz y/o se une a FIXa libre con una afinidad de unión mayor que una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno de la misma a FIXa-SM o FIXz. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3B. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3B. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo se une preferentemente a FIXa o FIXa-SM libre en comparación con FIXz y/o se une a FIXa o FIXa-SM libre con una afinidad de unión superior a una afinidad de unión del anti -FIXa anticuerpo o porción de unión al antígeno del mismo a FIXz. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3C. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3C. En algunos aspectos, dicho anticuerpo de referencia se selecciona de BIIB-9-882, BIIB-9-433, y la combinación

de los mismos. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR3 comprende un VH CDR3 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR3 en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C o VH CDR3 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR3 comprende $ARDX_1X_2X_3X_4X_5X_6YYX_7MDV$ (SEQ ID NO: 753), en donde X_1 es V o G, X_2 es G o V, X_3 es G o R, X_4 es Y o V, X_5 es A o S, X_6 es G o D, X_7 es G o ninguno. En algunos aspectos, la CDR3 comprende ARDVGGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 905, BIIB-9-484, 1335, 1336), ARDISTDGESSLYYYMDV (SEQ ID NO: 901, BIIB-9-460), ARGPTDSSGYLDMDV (SEQ ID NO: 1186, BIIB -9-882), o ARDGPRVSDYY MDV (SEQ ID NO: 912, BIIB-9-619). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR1 comprende un VH CDR1 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR1 en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C o VH CDR1 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR2 comprende un VH CDR2 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR2 en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C o VH CDR2 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR1 comprende un VL CDR1 seleccionado del grupo que consiste en VL CDR1 en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C o el VL CDR1 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR2 comprende un VL CDR2 seleccionado del grupo que consiste en VL CDR2 en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C o el VL CDR2 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR3

comprende un VL CDR3 seleccionado del grupo que consiste en CDR3 VL en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C o el VL CDR3 con una o dos mutaciones.

[0008] La presente descripción también proporciona un anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FIXa, que comprende VH CDR1, CDR2, y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR1, CDR2 y CDR3 y el VL CDR1, CDR2 y CDR3 comprenden VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3 de la figura 3A, figura 3B, y figura 3C, respectivamente. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa o la porción de unión al antígeno del mismo comprende secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 815, 860 y 905, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ. ID NOs: 950, 995 y 1040, respectivamente (BIIB-9-484). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo comprende VH CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 854 y SEQ ID NO: 899, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 944, SEQ ID NO: 989, y SEQ ID NO: 1034, respectivamente (BIIB-9- 440). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo comprende VH CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1102, SEQ ID NO: 1144 y SEQ ID NO: 1186, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 1228, SEQ ID NO: 1270, y SEQ ID NO: 1312, respectivamente (BIIB-9-882). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo comprende VH CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 811, SEQ ID NO: 856 y SEQ ID NO: 901, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 946, SEQ ID NO: 991, y SEQ ID NO: 1036, respectivamente (BIIB-9-460). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo

comprende VH CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1108, SEQ ID NO: 1150 y SEQ ID NO: 1192, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 1234, SEQ ID NO: 1276, y SEQ ID NO: 1318, respectivamente (BIIB- 9-433). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo comprende VH CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 822, SEQ ID NO: 867 y SEQ ID NO: 912, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 957, SEQ ID NO: 1002, y SEQ ID NO: 1047, respectivamente (BIIB-9-619). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo comprende secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 843, SEQ ID NO: 888 y SEQ ID NO: 933, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995, y SEQ ID NO: 1040, respectivamente, o (ii) el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo comprende VH CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 844, SEQ ID NO: 889, y SEQ ID NO: 934, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995, y SEQ ID NO: 1040, respectivamente (BIIB-9-1335 y BIIB-9-1336). el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo comprende un VH y un VL, donde el VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntico a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121,

123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, y 181. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo comprende un VH y un VL, donde el VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntico a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365 y 367. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo comprende un VH y un VL, en donde el VH se deriva de una secuencia de línea germinal de VH1-46.0, VH1-46.4, VH1-46.5, VH1-46.7, VH1-46.9, VH1-69.9, VH3-07.0, VH3-21.0, VH3-21.2, VH3-23.0, VH3-23.1, VH4- 31.0, VH4-34.0, VH4-39.0, VH4-39.2, VH4-39.3, VH4-39.5, VH4-39.6, VH4-39.8, VH4-59.6, VH4-0B.4 o VH4-0B.6. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo comprende una VH y una VL, en donde la VL se deriva de una secuencia de línea germinal de VK1-05.0, VK1-05.6, VK1-05.9, VK1-05.21, VK1-12.0, VK1-12.3, VK1-33.0, VK1-33.1, VK1-33.2, VK1-33.8, VK1- 33.10, VK1-39.0, VK1-39.6, VK2-28.0, VK2-28.1, VK3-11.0, VK3-11.2, VK3-11.6, VK3-11.10, VK3-11.14, VK3-15.0, VK3-15.6, VK3-15.8, VK3-15.11, VK3-15.20, VK3-15.26, VK3-20.0, VK3-20.4, VK3-20.5, VK3- 20.8, o VK4-01.0. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al

antígeno del mismo comprende un VH y un VL, en los que (a1) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente (BIIB-9-484); (a2) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 19 y 209, respectivamente (BIIB-9-440); (a3) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 115 y 301, respectivamente (BIIB-9-882); (a4) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 23 y 213, respectivamente (BIIB-9-460); (a5) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 127 y 313, respectivamente (BIIB-9-433); (a6) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 45 y 235, respectivamente (BIIB-9-619); (a7) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 185 y 371, respectivamente (BIIB-9-578); (a8) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 87 y 221, respectivamente (BIIB-9-1335); o, (a9) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 89 y 221, respectivamente (BIIB-9-1336).

[0009] La presente descripción también proporciona un anticuerpo aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FIXz ("anticuerpo anti-FIXz o porción de unión al antígeno del mismo"), donde preferentemente el anticuerpo anti-FIXz o la porción de unión al antígeno del mismo se une a FIXz en presencia de FIXa o FIXa-SM libre y/o el anticuerpo anti-FIXz o porción de unión al antígeno del mismo se une a FIXz con una afinidad de unión mayor que una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXz o porción de unión al antígeno del mismo a FIXa libre o FIXa-SM. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3D. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3D. En algunos aspectos, dicho anticuerpo de referencia es BIIB-9-578. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o la porción de unión al antígeno del mismo comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR3 comprende un VH CDR3 seleccionado del

grupo que consiste en CDR3 VH en la figura 3D o VH CDR3 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, la CDR3 comprende ARDKYQDYSFDI (SEQ ID NO: 1355, BIIB-9-578). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o la porción de unión al antígeno del mismo comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR1 comprende un VH CDR1 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR1 en la figura 3D o VH CDR1 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o la porción de unión al antígeno del mismo comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR2 comprende un VH CDR2 seleccionado del grupo que consiste en CDR2 VH en la figura 3D o VH CDR2 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o la porción de unión al antígeno del mismo comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR1 comprende un VL CDR1 seleccionado del grupo que consiste en VL CDR1 en la figura 3D o VL CDR1 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o la porción de unión al antígeno del mismo comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR2 comprende un VL CDR2 seleccionado del grupo que consiste en VL CDR2 en la figura 3D o VL CDR2 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o la porción de unión al antígeno del mismo comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR3 comprende un VL CDR3 seleccionado del grupo que consiste en CDR3 VL en la figura 3D o VL CDR3 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIX se selecciona del grupo que consiste en una IgG1, una IgG2, una IgG3, una IgG4 o una variante de la misma. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIX es un anticuerpo IgG4. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIX comprende un IgG4 Fc sin efector. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo comprende una región constante de cadena pesada. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIX es un anticuerpo humano, un anticuerpo modificado por ingeniería genética o un anticuerpo humanizado. En algunos aspectos,

la porción de unión al antígeno anti-FIX comprende un Fab, Fab', F(ab')2, Fv, o un Fv de cadena simple (scFv).

[0010] La presente descripción también proporciona una molécula biespecífica que comprende un anticuerpo anti-FIX o una porción de unión al antígeno del mismo, descrita en el presente documento unido a una molécula que tiene una segunda especificidad de unión. También se proporciona un ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo anti-FIX, o una porción de unión al antígeno del mismo descrito aquí o una molécula biespecífica que comprende un anticuerpo anti-FIX o una porción de unión al antígeno del mismo descrito en la presente. También se proporciona un vector de expresión que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una descrita en este documento. También se proporciona una célula transformada con un vector de expresión descrito en este documento. La presente descripción también proporciona un inmunoconjugado que comprende cualquier anticuerpo o porción de unión al antígeno del mismo descrito en el presente documento o una molécula biespecífica descrita en este documento, unida a un agente. La presente descripción también proporciona una composición que comprende (i) un anticuerpo descrito en el presente documento o una porción de unión al antígeno del mismo, una molécula biespecífica descrita en la presente, o un inmunoconjugado descrito en la presente, y (ii) un vehículo. También se proporciona un kit que comprende (i) un anticuerpo descrito en el presente documento o una porción de unión al antígeno del mismo, una molécula biespecífica descrita aquí, o un inmunoconjugado descrito en la presente, y (ii) instrucciones de uso.

[0011] La presente descripción también proporciona un método para preparar un anticuerpo anti-FIX, o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende expresar el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo en una célula y aislar el anticuerpo,

o porción de unión al antígeno del mismo, de la celda. También se proporciona un método para medir un nivel de FIX activado en un sujeto que lo necesita que comprende poner en contacto un anticuerpo anti-FIXa descrito aquí o una porción de unión al antígeno del mismo, con una muestra obtenida del sujeto en condiciones adecuadas y medir la unión del anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo a FIXa en la muestra. En algunos aspectos, la muestra es sangre o suero.

[0012] La presente descripción proporciona un anticuerpo aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente al zimógeno del factor X (FXz) (anticuerpo anti-FXz o porción de unión al antígeno del mismo), en el que el anticuerpo anti-FXz o porción de unión al antígeno del mismo se une preferentemente a FXz en presencia de FXz y factor X activado (FXa). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo se une a FXz con una afinidad de unión mayor que una afinidad de unión del anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo a FXa. También se proporciona un anticuerpo anti-FXz aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une a FXz con una afinidad de unión superior a una afinidad de unión del anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo a FXa. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FXz con una KD de aproximadamente 100 nM o menos, aproximadamente 90 nM o menos, aproximadamente 80 nM o menos, aproximadamente 70 nM o menos, aproximadamente 60 nM o menos, aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 40 nM o menos, aproximadamente 30 nM o menos, aproximadamente 20 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 1 nM o menos según se mide por BLI. En algunos aspectos, el FXa es FXa o FXa libre covalentemente enlazado a EGR-CMK (FIXa-SM). En algunos aspectos, el FXz comprende el Factor X no activable (FXn). En algunos aspectos, el

anticuerpo anti-FXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 12A y figura 12B. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 12A y figura 12B. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en BIIB-12-915, BIIB-12-917, BIIB-12- 932, y cualquier combinación de eso. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR3 comprende un VH CDR3 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR3 en la figura 12A y figura 12B o el VH CDR3 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende CDR1, CDR2 y CDR3, donde CDR3 comprende $ARX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7FDX_8$ (SEQ ID NO: 766), en donde X_1 es G o L, X_2 es R o G, X_3 es F o Y, X_4 es P o G, X_5 es R o A, X_6 es G o S, X_7 es R o A, y X_8 es Y o I. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o unión al antígeno parte de la misma, comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la CDR3 comprende ARGRFRPRGRFDY (SEQ ID NO: 1575, BIIB-12-917), ARLGYRGASAFDI (SEQ ID NO: 1589, BIIB-12-932), o ARVGGGYANP (SEQ ID NO: 1573, BIIB-12-915). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR1 comprende una VH CDR1 seleccionada del grupo que consiste en VH CDR1 en la figura 12A y figura 12B o el VH CDR1 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR2 comprende un VH CDR2 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR2 en la figura 12A y figura 12B o el VH CDR2 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos,

el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR1 comprende una VL CDR1 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR1 en la figura 12A y figura 12B o el VL CDR1 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR2 comprende una VL CDR2 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR2 en la figura 12A y figura 12B o el VL CDR2 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR3 comprende un VL CDR3 seleccionado del grupo que consiste en VL CDR3 en la figura 12A y figura 12B o el VL CDR3 con una o dos mutaciones.

[0013] La presente descripción también proporciona un anticuerpo aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FXz, que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3 comprenden VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3 de la figura 12A y figura 12B, respectivamente. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende las secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1393, 1483 o 1573, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2 y VL Secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1663, 1753 o 1843, respectivamente (BIIB-12-915). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1395, 1485 o 1575, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2 y VL Secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1665, 1755 o 1845, respectivamente (BIIB-12-917). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1409, 1499 o 1589, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2 y VL Secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID

NOs: 1679, 1769 o 1859, respectivamente (BIIB-12-932). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH y VL, en donde el VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, a al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntico a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 413, 415, 417, 419, 421, 423, 425, 427, 429, 431, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 469, 471, 473, 475, 477, 479, 481, 483, 485, 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 541, 543, 545, 547, 549, 551, 553, y 555. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH y VL, en donde el VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, a al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntico a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 565, 567, 569, 571, 573, 575, 579, 581, 583, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 605, 607, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 621, 623, 625, 627, 629, 631, 633, 635, 637, 639, 641, 643, 645, 647, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 663, 665, 667, 669, 671, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685, 687, 689, 691, 693, 695, 697, 699, 701, 703, 705, 707, 709, 711, 713, 715, 717, 719, 721, 723, 725, 727, 729, 731, 733, 735, 737, 739, 741, y 743. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del

mismo, comprende un VH y una VL, en la que VH se deriva de una secuencia de la línea germinal de VH1-18.0, VH1-18.1, VH1-18.8, VH1-46.0, VH1-46.4, VH1-46.5, VH1-46.6, VH1-46.7, VH1-46.8, VH1-46.9, VH3-21.0, VH3-23.0, VH3-23.2, VH3-23.6, VH3-30.0, VH4-31.5, VH4-39.0, VH4-39.5. VH4-0B.4 o VH5-51.1. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, en el que el VL se deriva de una secuencia de línea germinal de VK1-05.6, VK1-05.12, VK1-12.0, VK1-12.4, VK1-12.7, VK1-12.10, VK1-12.15, VK1-39.0, VK1-39.3, VK1-39.15, VK2-28.0, VK2-28.1, VK2-28.5, VK3-11.0, VK3-11.2, VK3-11.6, VK3-11.14, VK3-15.0, VK3-15.8, VK3-15.10, VK3-20.0, VK3-20.1, VK3-20.4, VK3-20.5, VK4-01.0, VK4-01.4, VK4-01.20. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH y VL, en donde (b1) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 423 y 611, respectivamente (BIIB-12-915); (b2) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente (BIIB-12-917); o (b3) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 455 y 643, respectivamente (BIIB-12-932).

[0014] La presente descripción también proporciona un anticuerpo aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente al factor X activado (FXa) ("anticuerpo anti-FXa o porción de unión al antígeno del mismo"), en el que el anticuerpo anti-FXa o la porción de unión al antígeno de la misma se une preferentemente a FXa en presencia de FXz y FXa y/o se une a FXa con una afinidad de unión mayor que una afinidad de unión del anticuerpo o porción de unión al antígeno del mismo a FXz. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 12C. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en

la figura 12C. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en BIIB-12-925. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR3 comprende un VH CDR3 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR3 en la figura 12C o VH CDR3 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR3 comprende AKGPRYYWYSWYFDL (SEQ ID NO: 1919, BIIB-12-925). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en el que la CDR1 comprende una VH CDR1 seleccionada del grupo que consiste en VH CDR1 en la figura 12C o VH CDR1 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR2 comprende un VH CDR2 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR2 en la figura 12C o VH CDR2 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR1 comprende una VL CDR1 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR1 en la figura 12C o VL CDR1 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR2 comprende un VL CDR2 seleccionado del grupo que consiste en VL CDR2 en la figura 12C o el VL CDR2 con una o dos mutaciones. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en el que la CDR3 comprende una VL CDR3 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR3 en la figura 12C o el VL CDR3 con una o dos mutaciones.

[0015] La presente descripción también proporciona un anticuerpo aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, que se

une específicamente a FXa, que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3 comprenden VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3 de la figura 12C, respectivamente. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1911, 1915 o 1919, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2 y VL Secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1923, 1927 o 1931, respectivamente (BIIB-12-925). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH y VL, en donde VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 559 y 747, respectivamente (BIIB-12-925). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, se selecciona del grupo que consiste en una IgG1, una IgG2, una IgG3, una IgG4 o una variante de la misma. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo IgG4. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un IgG4 Fc sin efector. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una región constante de cadena pesada. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FX es un anticuerpo humano, un anticuerpo modificado por ingeniería genética o un anticuerpo humanizado. En algunos aspectos, la porción de unión al antígeno del mismo comprende un Fab, Fab', F(ab')2, Fv, o un Fv de cadena simple (scFv). La presente descripción también proporciona una molécula biespecífica que comprende un anticuerpo anti-FX descrito en este documento unido a una molécula que tiene una segunda especificidad de unión. También se proporciona un ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo anti-FX descrito aquí, o una porción de unión al antígeno del mismo, o una molécula biespecífica que comprende un anticuerpo anti-FX o una porción de unión al antígeno del mismo descrito aquí.

También se proporciona un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico. También se proporciona una celda transformada con el vector de expresión. También se proporciona un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo, o la molécula biespecífica, unida a un agente. También se proporciona una composición que comprende (i) el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo, o la molécula biespecífica, o el inmunoconjugado, y (ii) un vehículo. También se proporciona un kit que comprende (i) el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo, o la molécula biespecífica, o el inmunoconjugado, y (ii) instrucciones de uso. También se proporciona un método para preparar un anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, que comprende expresar el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo, en una célula y aislar el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo, de la célula.

[0016] La presente descripción también proporciona un método para medir zimógeno FX (FXz) en un sujeto que lo necesita que comprende poner en contacto el anticuerpo anti-FX o la porción de unión al antígeno del mismo, descrito aquí con una muestra obtenida del sujeto en condiciones adecuadas y medir la unión del anticuerpo anti-FX o porción de unión al antígeno del mismo a FXz en la muestra. En algunos aspectos, la muestra es sangre o suero del sujeto. La presente descripción también proporciona una molécula biespecífica que comprende (i) un anticuerpo anti-FIX, o una porción de unión al antígeno del mismo, descrito en el presente documento, y (ii) un anticuerpo anti-FX o una porción de unión al antígeno del mismo, descrito aquí. En algunos aspectos, la molécula biespecífica compite de forma cruzada con un anticuerpo biespecífico de referencia, en el que el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIX seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIX en la figura 3A, figura 3B, figura 3C, y

figura 3D, y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FX seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FX en la figura 12A, figura 12B, y la figura 12C. En algunos aspectos, la molécula biespecífica se une al mismo epítopo que un anticuerpo biespecífico de referencia, donde el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIX seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIX en la figura 3A, figura 3B, figura 3C, y figura 3D y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FX seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FX en la figura 12A, figura 12B, y la figura 12C. En algunos aspectos de las moléculas biespecíficas descritas en el presente documento (i) el anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3 se seleccionan del grupo que consiste en VH CDR1s, VH CDR2s y VH CDR3s y VL CDR1s, VL CDR2s y VL CDR3s de los anticuerpos anti-FIX (BIIB-9) en la figura 16A, figura 16B, figura 16C, y la figura 16D; y, (ii) el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el VH CDR1, CDR2 y CDR3 y el VL CDR1, CDR2, y CDR3 se seleccionan del grupo que consiste en VH CDR1s, VH CDR2s y VH CDR3s y VL CDR1s, VL CDR2s y VL CDR3s de los anticuerpos anti-FX (BIIB-12) en la figura 16A, figura 16B, figura 16C, y la figura 16D. En algunos aspectos de la molécula biespecífica descrita en el presente documento (a) el anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende (a1) secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 815, 860 o 905, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 950, 995 o 1040, respectivamente (BIIB-9-484); (a2) secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 822, 867 y 912, respectivamente, y/o VL CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 957, 1002 y 1047, respectivamente (

BIIB-9-619); (a3) secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1347, 1351 y 1355, respectivamente, y/o secuencias de VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1359, 1363 y 1367, respectivamente (BIIB-9-578); (a4) secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 843, 888 y 933, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 978, 1023 y 1068, respectivamente (BIIB-9-1335); o (a5) secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 844, 889 y 934, respectivamente, y/o secuencias de VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 979, 1024 y 1069, respectivamente (BIIB-9-1336); y (b) el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende (b1) secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1393, 1483 y 1573, respectivamente, y/o VL CDR1, CDR2, y secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1663, 1753 y 1843, respectivamente (BIIB-12-915); (b2) secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1395, 1485 y 1575, respectivamente, y/o VL CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1665, 1755 y 1845, respectivamente (BIIB-12-917); (b3) secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1911, 1915 y 1919, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1923, 1927 y 1931, respectivamente (BIIB-12-925); (b4) secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1409, 1499 y 1589, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1679, 1769 y 1859, respectivamente (BIIB-12-932); o (b5) secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden las SEQ ID NO: 1433, 1523 y 1613, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden las SEQ ID NO: 1703, 1793 y 1883, respectivamente (BIIB-12-1306). En algunos aspectos de la molécula biespecífica descrita en el presente documento (a) el anticuerpo anti-FIX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende (a1) un VH y un VL que comprende las

SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente (BIIB-9-484) ; (a2) una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 45 y 235, respectivamente (BIIB-9-619); (a3) una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 185 y 371, respectivamente (BIIB-9-578); (a4) una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 87 y 221, respectivamente (BIIB-9-1335); o (a5) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 89 y 221, respectivamente (BIIB-9-1336); y, (b) el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende (b1) una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 423 y 611, respectivamente (BIIB-12-915); (b2) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente (BIIB-12-917); (b3) un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 559 y 747, respectivamente (BIIB-12-925); (b4) una VH y VL que comprende las SEQ ID NOs: 455 y 643, respectivamente (BIIB-12-932); o, (b5) una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 503 y 691, respectivamente (BIIB-12-1306). En algunos aspectos de la molécula biespecífica descrita en el presente documento (i) el anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente (BIIB-9-484); y el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 423 y 611, respectivamente (BIIB-12-915); o (ii) el anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente (BIIB-9-484); y el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente (BIIB-12-917); o (iii) el anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente (BIIB-9-484); y el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 559 y 747, respectivamente (BIIB-12-925); o (iv) el anticuerpo anti-FIX, o la

porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente (BIIB-9-484); y el anticuerpo anti-FX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 455 y 643, respectivamente (BIIB-12-932); o, (v) el anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 185 y 371, respectivamente (BIIB-9-578); y el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 423 y 611, respectivamente (BIIB-12-915); o, (vi) el anticuerpo anti-FIX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 185 y 371, respectivamente (BIIB-9- 578); y el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente (BIIB-12-917); o, (vii) el anticuerpo anti-FIX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 45 y 235, respectivamente (BIIB-9-619); y el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente (BIIB-12-917); o, (viii) el anticuerpo anti-FIX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 45 y 235, respectivamente (BIIB-9-619); y el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NO: 559 y 747, respectivamente (BIIB-12- 925). En algunos aspectos, la molécula biespecífica imita funcionalmente el cofactor de factor VIII activado (FVIIIa) en al menos un ensayo de actividad de FVIIIa. En algunos aspectos, el ensayo de actividad de FVIIIa se selecciona de un ensayo de generación de FXa cromogénico, un ensayo de coagulación de una etapa o la combinación de los mismos. En algunos aspectos, la actividad de FVIIIa alcanza al menos 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45% 50%,

60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190% o 200% de la actividad alcanzada de otra manera por FVIII en el mismo ensayo. En algunos aspectos, la molécula biespecífica es capaz de generar trombina a partir de protrombina, fibrina a partir de fibrinógeno y/o coágulo de fibrina *in vitro* o *in vivo*. En algunos aspectos, la molécula biespecífica se une simultáneamente a FIXa y FX, según lo determinado por BLI. En algunos aspectos, la molécula biespecífica es del isotipo IgG. En algunos aspectos, el isotipo IgG es de la subclase IgG1. En algunos aspectos, el isotipo IgG es de la subclase IgG4. En algunos aspectos, la molécula biespecífica es de un formato de IgG biespecífico y se selecciona del grupo que consiste en los anticuerpos en la tabla 2. En algunos aspectos, la molécula biespecífica es de un formato heterodimérico biespecífico. En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende dos cadenas pesadas diferentes y dos cadenas ligeras diferentes. En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas diferentes. En algunos aspectos, la molécula biespecífica es capaz de controlar o reducir la incidencia de episodios hemorrágicos en un sujeto que tiene hemofilia. En algunos aspectos, la molécula biespecífica es capaz de mantener la homeostasis o en un sujeto que tiene hemofilia. En algunos aspectos, la molécula biespecífica es capaz de proporcionar profilaxis de rutina en un sujeto que tiene hemofilia. En algunos aspectos, el sujeto ha desarrollado o se espera que desarrolle anticuerpos neutralizantes contra el Factor VIII.

[0017] La presente descripción también proporciona un inmunoconjugado que comprende una molécula biespecífica descrita en este documento ligada a un agente, por ejemplo, un agente terapéutico. También se proporciona una composición que comprende (i) una molécula biespecífica descrita en este documento o un inmunoconjugado que comprende la molécula biespecífica, y (ii) un vehículo. También se

proporciona un kit que comprende (i) una molécula biespecífica descrita en este documento o un inmunoconjugado que comprende la molécula biespecífica, y (ii) instrucciones de uso. También se proporciona una secuencia de ácido nucleico que codifica la molécula biespecífica descrita en este documento. También se proporciona un vector que comprende el ácido nucleico y una célula huésped que comprende el vector. En algunos aspectos, la célula huésped es una célula procariota, una célula eucariótica, una célula protista, una célula animal, una célula vegetal, una célula fúngica, una célula de levadura, una célula Sf9, una célula de mamífero, una célula aviar, un insecto célula, una célula CHO, una célula HEK o una célula COS. También se proporciona un método para producir una molécula biespecífica descrita en este documento, que comprende cultivar una célula huésped descrita en la presente en condiciones que permitan la expresión de la molécula biespecífica. En algunos aspectos, el método para producir una molécula biespecífica descrita en este documento comprende adicionalmente el uso de condiciones que potencian la heterodimerización.

[0018] La presente descripción también proporciona un método para promover la activación de FX en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula biespecífica descrita aquí, o un inmunoconjugado, composición, ácido nucleico, vector o célula huésped descrita aquí que comprende o codifica una molécula biespecífica descrita en este documento.

[0019] La presente descripción también proporciona un método para reducir la frecuencia o el grado de un episodio hemorrágico en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una molécula biespecífica descrita en este documento o un inmunoconjugado, composición, ácido nucleico, vector, o célula huésped descrita en la presente que comprende o codifica una

molécula biespecífica descrita en este documento. En algunos aspectos, el sujeto ha desarrollado o tiene tendencia a desarrollar un inhibidor contra el Factor VIII ("FVIII"). En algunos aspectos, el inhibidor contra FVIII es un anticuerpo neutralizante contra FVIII. En algunos aspectos, el episodio de sangrado es el resultado de hemartrosis, hemorragia muscular, sangrado oral, hemorragia, hemorragia en los músculos, hemorragia oral, trauma, trauma capitis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal, hemorragia intraabdominal, hemorragia intratorácica, fractura ósea, sangrado del sistema nervioso central, sangrado en el espacio retrofaríngeo, sangrado en el espacio retroperitoneal, sangrado en la cubierta del psoas ilíaco o cualquier combinación de los mismos.

[0020] La presente descripción también proporciona un método para tratar un trastorno de la coagulación sanguínea en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una molécula biespecífica descrita en este documento o un inmunoconjugado, composición, ácido nucleico, vector u hospedero célula descrita en este documento que comprende o codifica una molécula biespecífica descrita en este documento. En algunos aspectos, el trastorno de la coagulación sanguínea es la hemofilia A o la hemofilia B. En algunos aspectos, el sujeto es un sujeto humano. En algunos aspectos, el sujeto está siendo sometido o ha sido sometido a terapia de reemplazo con FVIII. En algunos aspectos, la molécula biespecífica se administra en combinación con una terapia de hemofilia. En algunos aspectos, la terapia de hemofilia es una terapia de reemplazo de FVIII. En algunos aspectos, la molécula biespecífica, el inmunoconjugado, la composición, el ácido nucleico, el vector o la célula huésped se administran antes, durante o después de la administración de la terapia de hemofilia. En algunos aspectos, la molécula biespecífica, el inmunoconjugado, la composición, el ácido nucleico, el vector o la célula huésped se administra por vía

intravenosa o subcutánea. En algunos aspectos, la administración de la molécula biespecífica, el inmunoconjugado, la composición, el ácido nucleico, el vector o la célula huésped reduce la frecuencia de los episodios de hemorragia por disrupción, episodios hemorrágicos espontáneos o hemorragia aguda. En algunos aspectos, la administración de la molécula biespecífica, inmunoconjugado, composición, ácido nucleico, vector o célula huésped reduce la tasa de sangrado anualizado en un 5%, 10%, 20%, 30% o 50%.

[0021] La presente descripción también proporciona un anticuerpo anti-FIXa, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une al mismo epítopo que BIIB-9-1336. También se proporciona un anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une a un epítopo que solapa el epítopo BIIB-9-1336.

[0022] La presente descripción también proporciona un anticuerpo anti-FIXa, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une a una región de epítopo que comprende al menos un aminoácido localizado entre las posiciones de numeración de quimotripsinógeno (i) 91 y 101, (ii) 125 y 128, (iii) 165 y 179, o (iv) 232 y 241 en la secuencia de la cadena pesada de FIXa. También se proporciona un anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une a un epítopo que comprende al menos uno de los residuos de aminoácido numeración de quimotripsinógeno H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240 y K241 de la secuencia de la cadena pesada de FIXa. En algunos aspectos, el epítopo comprende los residuos de aminoácido numeradores de quimotripsinógeno N93, R165, N178 y R233 de la secuencia de la cadena pesada de FIXa. En otros aspectos, el epítopo comprende los residuos de aminoácido de cuantificación de quimotripsinógeno H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240, y K241 de la secuencia de la cadena pesada de FIXa. En

algunos aspectos, el epítopo no comprende al menos uno de los residuos de aminoácido numeradores de quimotripsinógeno N100, K132, Y137, R170, T172, F174, T175, H185, E202 y G205 de la secuencia de la cadena pesada de FIXa. En algunos aspectos, el epítopo no comprende los residuos de aminoácido de quimotripsinógeno N100, K132, Y137, R170, T172, F174, T175, H185, E202 y G205 de la secuencia de la cadena pesada de FIXa. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a al menos un residuo de aminoácido en la cadena ligera de FIXa (SEC ID N°: 756). En algunos aspectos, el resto de aminoácido en la cadena ligera de FIXa (SEQ ID NO: 756) es K100. En algunos aspectos, el epítopo solapa el sitio de unión de FVIIIa a FIXa. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con FVIIIa por la unión a FIXa. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, bloquea la unión de FVIIIa a FIXa.

[0023] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria que se une específicamente a FIXa, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en los que (i) la VH CDR1 comprende una VH CDR1 seleccionada del grupo que consiste en VH CDR1 en la tabla 7 o la VH CDR1 con una o dos mutaciones; y/o, (ii) la VH CDR2 comprende una VH CDR2 seleccionada del grupo que consiste en VH CDR2 en la tabla 7 o la VH CDR2 con una o dos mutaciones; y/o, (iii) la VH CDR3 comprende una VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en VH CDR3 en la tabla 7 o la VH CDR3 con una o dos mutaciones; y/o, (iv) la VL CDR1 comprende una VL CDR1 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR1 en la tabla 7 o la VL CDR1 con una o dos mutaciones; y/o, (v) la VL CDR2 comprende una VL CDR2 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR2 en la tabla 7 o la VL CDR2 con una o dos mutaciones; y/o, (vi) la VL CDR3 comprende una VL CDR3 seleccionada del grupo que consiste

en VL CDR3 en la tabla 7 o la VL CDR3 con una o dos mutaciones.

[0024] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria que se une específicamente a FIXa, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos $ARDX_1GGYAGYYGMDV$ (SEQ ID NO: 2196), en donde X_1 es L o V. En algunos aspectos, (i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos $FTFX_1SX_2X_3MX_4$ (SEQ ID NO: 2194), en donde X_1 es S, G o E, X_2 es Y o F, X_3 es S, E, G o D, y X_4 es N, V, A o T; y/o (ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos $X_5ISX_6X_7X_8X_9X_{10}IYYADSVKG$ (SEQ ID NO: 2195), donde X_5 es S, A, Y o G, X_6 es S o A, X_7 es S, A o G, X_8 es S, G o D, X_9 es S, T o G, y X_{10} es Y o T.

[0025] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria que se une específicamente a FIXa, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos QQYANFPYT (SEQ ID NO: 2168). En algunos aspectos, (i) la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos QASQDIANYLN (SEQ ID NO: 2116); y/o, (ii) la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos DASNLET (SEQ ID NO: 2142).

[0026] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria que se une específicamente a FIXa, comprende (i) VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR1 se selecciona de SEQ ID NOs: 2038 a 2047, VH CDR2 se selecciona de SEQ ID NOs: 2064 a 2073, y VH CDR3 se selecciona de SEQ ID NOs: 2090 a 2099, y/o (ii) VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VL CDR1 se selecciona de SEQ ID NOs: 2116 a 2125, una VL CDR2 se selecciona de SEQ ID NOs: 2142 a 2151, y una VL CDR3 se selecciona de SEQ ID NOs: 2168 a 2177.

[0027] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria que

se une específicamente a FIXa, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR3 comprende la la secuencia de aminoácidos X_1RDVX_2GYAGX_3YGMDV (SEQ ID NO: 2198), en donde X_1 es A o V, X_2 es G o S, y X_3 es Y o F. En algunos aspectos, (i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos FTFGSYDMN (SEQ) ID NO: 2048); y/o (ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos SIS$X_1X_2X_3$SYIX_4YAX_5SVKG (SEQ ID NO: 2197), en donde X_1 es S o D, X_2 es G o S, X_3 es E o A, X_4 es Y o A, y X_5 es E o D.

[0028] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria que se une específicamente a FIXa, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos X_1QYAX_2FPYT (SEQ ID NO: 2201), en donde X_1 es Q o S, y X_2 es N o R. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito aquí que se une específicamente a FIXa, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde (i) la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos X_1A$X_2X_3X_4$IX_5X_6YLN (SEQ ID NO: 2199), en la que X_1 es Q, G o E, X_2 es S o N, X_3 es Q o E , X_4 es D o Y, X_5 es A o S, X_6 es N o D; y/o (ii) la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos DAX_7NLX_8X_9 (SEC ID N°: 2200), en la que X_7 es S o A, X_8 es E, H o Q, y X_9 es T o Y.

[0029] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito aquí que se une específicamente a FIXa, comprende (i) VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR1 se selecciona de SEQ ID NOs: 2048 a 2052, VH CDR2 se selecciona de SEQ ID NOs: 2074 a 2078, y VH CDR3 se selecciona de SEQ ID NOs: 2100 a 2104, y/o (ii) VL CDR1, CDR2 y CDR3 en donde VL CDR1 se selecciona de SEQ ID NOs: 2126 a 2130, VL CDR2 se selecciona de SEQ ID NOs: 2152 a 2156, y VL CDR3 se selecciona de SEQ ID NOs: 2178 a 2182.

[0030] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción

de unión al antígeno del mismo, descrito aquí que se une específicamente a FIXa, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la VH CDR3 comprende la la secuencia de aminoácidos ARDGP$X_1X_2X_3$DYYMDV (SEQ ID NO: 2204), en donde X_1 es R o Q, X_2 es V, D, L o E, y X_3 es S o V. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en este documento que se une específicamente a FIXa, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde (i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos YTFX_1X_2YX_3MH (SEQ ID NO: 2202), en donde X_1 es T o H, X_2 es S, G, o H, y X_3 es Y o P; y/o (ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos X_4INPSX_5GX_6TX_7YAQKFQG (SEQ ID NO: 2203), en donde X_4 es I o S, X_5 es G o R, X_6 es S o R, y X_7 es S o E.

[0031] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria que se une específicamente a FIXa, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos QQRDNWPFT (SEQ ID NO: 2116). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria que se une específicamente a FIXa, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, donde (i) la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 2116); y/o, (ii) la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos DASNRAT (SEQ ID NO: 2116).

[0032] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria que se une específicamente a FIXa, comprende (i) VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR1 se selecciona de SEQ ID NOs: 2053 a 2057, VH CDR2 se selecciona de SEQ ID NOs: 2079 a 2083, y VH CDR3 se selecciona de SEQ ID NOs: 2105 a 2109, y/o (ii) VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VL CDR1 se selecciona de SEQ ID NOs: 2131 a 2135, VL CDR2 se selecciona de SEQ ID NOs: 2157 a 2161, y VL CDR3 se selecciona de SEQ ID NOs: 2183

a 2187.

[0033] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria que se une específicamente a FIXa, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos ARDKYQDYSX$_1$DI (SEQ ID NO: 2207), en la que X_1 es F o V. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito aquí que se une específicamente a FIXa, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, donde (i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GSIX$_1$SX$_2$X$_3$YX$_4$WX$_5$ (SEQ ID NO: 2205), en donde X_1 es S o A, X_2 es S, T, G o V, X_3 es S o A, X_4 es Y o A y X_5 es G, V, N o S; y/o (ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos X$_6$IX$_7$X$_8$X$_9$GX$_{10}$TX$_{11}$YNPSLKS (SEQ ID NO: 2206), en donde X_6 es S o Y, X_7 es S, Y, R, T o Q, X_8 es Y, G, P o A, X_9 es S o Q, X_{10} es S o K, y X_{11} es Y o Q.

[0034] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria que se une específicamente a FIXa, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en el que la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos QQANFLPFT (SEQ ID NO: 2188). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria que se une específicamente a FIXa, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde (i) la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos RASQGIDSWLA (SEQ ID NO: 2136); y/o, (ii) la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos AASSLQS (SEQ ID NO: 2162).

[0035] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria que se une específicamente a FIXa, comprende (i) VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR1 se selecciona de SEQ ID NOs: 2058 a 2063, VH CDR2 se selecciona de SEQ ID NOs: 2084 a 2089, y VH CDR3 se selecciona de SEQ ID NOs: 2110 a 2115, y/o (ii) VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VL CDR1

se selecciona de SEQ ID NOs: 2136 a 2141, VL CDR2 se selecciona de SEQ ID NOs: 2162 a 2167, y VL CDR3 se selecciona de SEQ ID NOs: 2188 a 2193.

[0036] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito aquí que se une específicamente a FIXa, comprende una VH y una VL, en el que (i) la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente 100% idénticos a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1935, 1939, 1943, 1947, 1951, 1955, 1959, 1963, 1967, 1971, 1975, 1979, 1983, 1987, 1991, 1995, 1999, 2003 , 2007, 2011, 2015, 2019, 2023, 2027, 2031 y 2035; y/o (ii) la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97% , al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntico a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1937, 1941, 1945, 1949, 1953, 1957, 1961, 1965, 1969 , 1973, 1977, 1981, 1985, 1989, 1993, 1997, 2001, 2005, 2009, 2013, 2017, 2021, 2025, 2029, 2033 y 2037.

[0037] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, descrito aquí que se une específicamente a FIXa, comprende una VH y una VL, en el que (a1) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1935 y 1937, respectivamente (BIIB-9-3595); (a2) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1939 y 1941, respectivamente (BIIB-9-3601); (a3) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1943 y 1945, respectivamente (BIIB-9-3604); (a4) la VH y la VL

comprenden SEQ ID NOs: 1947 y 1949, respectivamente (BIIB-9-3617); (a5) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1951 y 1953, respectivamente (BIIB-9-3618); (a6) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1955 y 1957, respectivamente (BIIB-9-3621); (a7) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1959 y 1961, respectivamente (BIIB-9-3647); (a8) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1963 y 1965, respectivamente (BIIB-9-3649); (a9) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1967 y 1969, respectivamente (BIIB-9-3650); (a10) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1971 y 1973, respectivamente (BIIB-9-3654); (a11) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1975 y 1977, respectivamente (BIIB-9-3753); (a12) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1979 y 1981, respectivamente (BIIB-9-3754); (a13) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1983 y 1985, respectivamente (BIIB-9-3756); (a14) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1987 y 1989, respectivamente (BIIB-9-3764); (a15) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1991 y 1993, respectivamente (BIIB-9-3766); (a16) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1995 y 1997, respectivamente (BIIB-9-3707); (a17) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1999 y 2001, respectivamente (BIIB-9-3709); (a18) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 2003 y 2005, respectivamente (BIIB-9-3720); (a19) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2007 y 2009, respectivamente (BIIB-9-3727); (a20) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2011 y 2013, respectivamente (BIIB-9-3745); (a21) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2015 y 2017, respectivamente (BIIB-9-3780); (a22) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2019 y 2021, respectivamente (BIIB-9-3675); (a23) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 2023 y 2025, respectivamente (BIIB-9-3681); (a24) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2027 y 2029, respectivamente (BIIB-9-3684); (a25) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 2031 y 2033, respectivamente (BIIB-9-3698); o, (a26), la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2035 y 2037, respectivamente (BIIB-9-3704).

MODALIDADES

[0038] Modalidad 1.- Un anticuerpo aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, el cual se une específicamente al factor IX activado (FIXa) ("anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo"), donde el anticuerpo anti-FIXa o la porción de unión al antígeno del mismo se une preferencialmente a FIXa en presencia de FIXa y factor IX zimógeno (FIXz).

[0039] Modalidad 2.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 1, el cual se une a FIXa con una afinidad de unión superior a una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo a FIXz.

[0040] Modalidad 3.- Un anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, el cual se une a FIXa con una afinidad de unión mayor que una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXa o una porción de unión al antígeno del mismo a FIXz.

[0041] Modalidad 4.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual se une a FIXa con una K_D de aproximadamente 100 nM o menos, aproximadamente 90 nM o menos, aproximadamente 80 nM o menos, aproximadamente 70 nM o menos, aproximadamente 60 nM o menos, aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 40 nM o menos, aproximadamente 30 nM o menos, aproximadamente 20 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 1 nM o menos según lo determinado por un ensayo de interferometría de Bio-capa (BLI).

[0042] Modalidad 5.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde FIXa es FIXa libre, FIXa en un complejo tenasa, o FIXa unido covalentemente a EGR-CMK (FIXa-SM).

[0043] Modalidad 6.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades

anteriores, en donde el FIXz comprende el Factor IX no activable (FIXn).

[0044] Modalidad 7.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C.

[0045] Modalidad 8.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C.

[0046] Modalidad 9.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 7 u 8, en donde el anticuerpo de referencia se selecciona de BIIB-9-484, BIIB-9-440, BIIB-9-882, BIIB-9-460, BIIB-9-433, y cualquier combinación de los mismos.

[0047] Modalidad 10.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual preferentemente se une a FIXa-SM en comparación con FIXa o FIXz libre y/o se une a FIXa-SM con una afinidad de unión superior a una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo para liberar FIXa o FIXz.

[0048] Modalidad 11.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3A.

[0049] Modalidad 12.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual se une al mismo epítopo que un anticuerpo de

referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3A.

[0050] Modalidad 13.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 11 o 12, en donde el anticuerpo de referencia se selecciona de BIIB-9-484, BIIB-9-440, BIIB-9-460 y cualquier combinación de los mismos.

[0051] Modalidad 14.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual preferentemente se une a FIXa libre en comparación con FIXa-SM o FIXz y/o se une a FIXa libre con una afinidad de unión superior a una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo a FIXa-SM o FIXz.

[0052] Modalidad 15.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3B.

[0053] Modalidad 16.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3B.

[0054] Modalidad 17.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual preferentemente se une a FIXa o FIXa-SM libre en comparación con FIXz y/o se une a FIXa o FIXa-SM libre con una afinidad de unión superior a afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo a FIXz.

[0055] Modalidad 18.- El anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual compite de forma cruzada con un anticuerpo de

referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3C.

[0056] Modalidad 19.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3C.

[0057] Modalidad 20.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 18 o 19, en donde el anticuerpo de referencia se selecciona de BIIB-9-882, BIIB-9-433, y la combinación de los mismos.

[0058] Modalidad 21.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR3 comprende una VH CDR3 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR3 en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C o VH CDR3 con una o dos mutaciones.

[0059] Modalidad 22.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 1 a 21, el cual comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR3 comprende $ARDX_1X_2X_3X_4X_5X_6YYX_7MDV$ (SEQ ID NO: 753), donde X_1 es V o G, X_2 es G o V, X_3 es G o R, X_4 es Y o V, X_5 es A o S, X_6 es G o D, X_7 es G o ninguno.

[0060] Modalidad 23.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 22, en donde la CDR3 comprende ARDVGGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 905, BIIB-9-484, 1335, 1336,), ARDISTDGESSLYYYMDV (SEQ ID NO: 901, BIIB-9-460), ARGPTDSSGYLDMDV (SEQ ID NO: 1186, BIIB-9-882) o ARDGPRVSDYY MDV (SEQ ID NO: 912, BIIB-9-619).

[0061] Modalidad 24.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR1

comprende una VH CDR1 seleccionado del grupo que consiste de VH CDR1 en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C o VH CDR1 con una o dos mutaciones.

[0062] Modalidad 25.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR2 comprende una VH CDR2 seleccionada del grupo que consiste en VH CDR2 en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C o VH CDR2 con una o dos mutaciones.

[0063] Modalidad 26.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en el que la CDR1 comprende una VL CDR1 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR1 en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C o la VL CDR1 con una o dos mutaciones.

[0064] Modalidad 27.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR2 comprende una VL CDR2 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR2 en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C o la VL CDR2 con una o dos mutaciones.

[0065] Modalidad 28.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR3 comprende una VL CDR3 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR3 en la figura 3A, figura 3B, y figura 3C o la VL CDR3 con una o dos mutaciones.

[0066] Modalidad 29.- Un anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FIXa, que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3 comprenden VH CDR1,

VH CDR2 y VH CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3 de la figura 3A, figura 3B, y figura 3C, respectivamente.

[0067] Modalidad 30.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 29, en donde el anticuerpo anti-FIXa o la porción de unión al antígeno del mismo comprende secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 815, 860 y 905, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 950, 995 y 1040, respectivamente (BIIB-9-484).

[0068] Modalidad 31.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 29, en donde

(a1) el anticuerpo comprende secuencias de VH CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 854, y SEQ ID NO: 899, respectivamente, y/o secuencias de VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 944, SEQ ID NO: 989 y SEQ ID NO: 1034, respectivamente (BIIB-9-440);

(a2) el anticuerpo comprende secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden las SEQ ID NO: 1102, SEQ ID NO: 1144 y SEQ ID NO: 1186, respectivamente, y/o secuencias de VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1228, SEQ ID NO: 1270, y SEQ ID NO: 1312, respectivamente (BIIB-9-882);

(a3) el anticuerpo comprende secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden las secuencias SEQ ID NO: 811, SEQ ID NO: 856 y SEQ ID NO: 901, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 946, SEQ ID NO: 991, y SEQ ID NO: 1036, respectivamente (BIIB-9-460); o,

(a4) el anticuerpo comprende VH CDR1, CDR2, y secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1108, SEQ ID NO: 1150, y SEQ ID NO: 1192, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2 y secuencias de VL CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1234, SEQ ID NO: 1276 y SEQ ID NO: 1318, respectivamente (BIIB-9-433).

[0069] Modalidad 32.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 29, en donde el anticuerpo comprende secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 822, SEQ ID NO: 867 y SEQ ID NO: 912, respectivamente, y/o secuencias de VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 957, SEQ ID NO: 1002 y SEQ ID NO: 1047, respectivamente (BIIB-9-619).

[0070] Modalidad 33.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 29, en donde (i) el anticuerpo comprende secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 843, SEQ ID NO: 888 y SEQ ID NO: 933, respectivamente, y/o secuencias de VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995 y SEQ ID NO: 1040, respectivamente, o (ii) el anticuerpo comprende secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 844, SEQ ID NO: 889, y SEQ ID NO: 934, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995, y SEQ ID NO: 1040, respectivamente (BIIB-9-1335 y BIIB-9-1336).

[0071] Modalidad 34.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende VH y VL, donde VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161,

163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179 y 181.

[0072] Modalidad 35.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende VH y VL, donde la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239 , 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289 , 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365 y 367.

[0073] Modalidad 36.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende una VH y una VL, en el que la VH se deriva de una secuencia de línea germinal de VH1-46.0, VH1-46.4, VH1-46.5, VH1- 46.7, VH1-46.9, VH1-69.9, VH3-07.0, VH3-21.0, VH3-21.2, VH3-23.0, VH3-23.1, VH4-31.0, VH4-34.0, VH4-39.0, VH4-39.2, VH4-39.3, VH4-39.5, VH4-39.6, VH4-39.8, VH4-59.6, VH4-0B.4 o VH4-0B.6.

[0074] Modalidad 37.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende una VH y una VL, en el que la VL se deriva de una secuencia de línea germinal de VK1-05.0, VK1-05.6, VK1-05.9, VK1- 05.21, VK1-12.0, VK1-12.3, VK1-33.0, VK1-33.1, VK1-33.2, VK1-33.8, VK1-33.10, VK1-39.0, VK1-39.6, VK2-28.0, VK2-28.1, VK3-11.0, VK3-11.2, VK3-11.6, VK3-11.10, VK3-11.14, VK3-15.0, VK3-15.6, VK3-

15.8, VK3-15.11, VK3-15.20, VK3-15.26, VK3-20.0, VK3-20.4, VK3- 20.5, VK3-20.8 o VK4-01.0.

[0075] Modalidad 38.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende VH y VL, en donde

(a1) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente (BIIB-9-484);

(a2) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 19 y 209, respectivamente (BIIB-9-440);

(a3) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 115 y 301, respectivamente (BIIB-9-882);

(a4) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 23 y 213, respectivamente (BIIB-9-460);

(a5) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 127 y 313, respectivamente (BIIB-9-433);

(a6) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 45 y 235, respectivamente (BIIB-9-619);

(a7) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 185 y 371, respectivamente (BIIB-9-578);

(a8) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 87 y 221, respectivamente (BIIB-9-1335); o,

(a9) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 89 y 221, respectivamente (BIIB-9-1336).

[0076] Modalidad 39.- Un anticuerpo aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, el cual se une específicamente a FIXz ("anticuerpo anti-FIXz o porción de unión al antígeno del mismo"), en donde el anticuerpo anti-FIXz o la porción de unión al antígeno del mismo se une preferentemente a FIXz en presencia de FIXa o FIXa-SM libre y/o el anticuerpo anti-FIXz o porción de unión al antígeno del mismo se une a FIXz con una afinidad de unión mayor que una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXz o porción de unión al antígeno del

mismo a FIXa o FIXa-SM libre.

[0077] Modalidad 40.- El anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3D.

[0078] Modalidad 41.- El anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual se une al mismo epítopo como un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3D.

[0079] Modalidad 42.- El anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 40 o 41, en donde el anticuerpo de referencia es BIIB-9-578.

[0080] Modalidad 43.- El anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en el que la CDR3 comprende una VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en VH CDR3 en la figura 3D o VH CDR3 con una o dos mutaciones.

[0081] Modalidad 44.- El anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 43, en donde la CDR3 comprende ARDKYQDYSFDI (SEQ ID NO: 1355, BIIB-9-578).

[0082] Modalidad 45.- El anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en el que la CDR1 comprende una VH CDR1 seleccionada del grupo que consiste en VH CDR1 en la figura 3D o VH CDR1 con una o dos mutaciones.

[0083] Modalidad 46.- El anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR2 comprende una VH CDR2 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR2

en la figura 3D o VH CDR2 con una o dos mutaciones.

[0084] Modalidad 47.- El anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en el que la CDR1 comprende una VL CDR1 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR1 en la figura 3D o VL CDR1 con una o dos mutaciones.

[0085] Modalidad 48.- El anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en el que la CDR2 comprende una VL CDR2 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR2 en la figura 3D o VL CDR2 con una o dos mutaciones.

[0086] Modalidad 49.- El anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR3 comprende una VL CDR3 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR3 en la figura 3D o VL CDR3 con una o dos mutaciones.

[0087] Modalidad 50.- El anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores y modalidades 169 a 204, en donde el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en una IgG1, una IgG2, una IgG3, una IgG4 o una variante del mismo.

[0088] Modalidad 51.- El anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 50, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG4.

[0089] Modalidad 52.- El anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 50, en donde el anticuerpo comprende un IgG4 Fc sin efector.

[0090] Modalidad 53.- El anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades anteriores y de las modalidades 169 a 204, comprende una región constante de cadena pesada.

[0091] Modalidad 54.- El anticuerpo anti-FIX de cualquiera de las modalidades anteriores y de las modalidades 169 a 204, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo modificado por ingeniería genética o un anticuerpo humanizado.

[0092] Modalidad 55.- La porción de unión al antígeno anti-FIX del mismo de cualquiera de las modalidades anteriores y de las modalidades 169 a 204, en donde la porción de unión al antígeno del mismo comprende un Fab, Fab', F(ab')2, Fv, o un Fv de cadena simple (scFv).

[0093] Modalidad 56.- Una molécula biespecífica que comprende el anticuerpo anti-FIX o la porción de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades anteriores y de las modalidades 169 a 204 unida a una molécula que tiene una segunda especificidad de unión.

[0094] Modalidad 57.- Un ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada y/o ligera del anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 1-55 y de las modalidades 169 a 204 o la molécula biespecífica de la modalidad 56.

[0095] Modalidad 58.- Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de la modalidad 57.

[0096] Modalidad 59.- Una celda transformada con un vector de expresión de la modalidad 58.

[0097] Modalidad 60.- Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo o porción de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades 1 a 55 y las modalidades 169 a 204 o la molécula biespecífica de la modalidad 56, unido a un agente.

[0098] Modalidad 61.- Una composición que comprende el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades 1 a 55 y de las modalidades 169 a 204, la molécula biespecífica de la modalidad 56, o el inmunoconjugado de la modalidad 60, y un portador.

[0099] Modalidad 62.- Un kit que comprende el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades 1 a 55 y de las modalidades 169 a 204, la molécula biespecífica de la modalidad 56 o el inmunoconjugado de la modalidad 60 y las instrucciones de uso.

[0100] Modalidad 63.- Un método para preparar un anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, que comprende expresar el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo, en la célula de la modalidad 59 y aislar el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo, de la célula.

[0101] Modalidad 64.- Un método para medir un nivel de FIX activado en un sujeto que lo necesita que comprende poner en contacto el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades 1 a 55 y las modalidades 169 a 204, con una muestra obtenida del sujeto en condiciones adecuadas y midiendo la unión del anticuerpo anti-FIXa o la porción de unión al antígeno del mismo a FIXa en la muestra.

[0102] Modalidad 65.- El método de la modalidad 64, en donde la muestra es sangre o suero.

[0103] Modalidad 66.- Un anticuerpo aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente al zimógeno del factor X (FXz) ("anticuerpo anti-FXz o porción de unión al antígeno del mismo"), en donde el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo se une preferencialmente a FXz en presencia de FXz y factor X activado (FXa).

[0104] Modalidad 67.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 66, el cual se une a FXz con una afinidad de unión superior a una afinidad de unión del anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo a FXa.

[0105] Modalidad 68.- Un anticuerpo anti-FXz aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, el cual se une a FXz con una

afinidad de unión mayor que una afinidad de unión del anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo a FXa.

[0106] Modalidad 69.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 68, el cual se une a FXz con una KD de aproximadamente 100 nM o menos, aproximadamente 90 nM o menos, aproximadamente 80 nM o menos, aproximadamente 70 nM o menos, aproximadamente 60 nM o menos, aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 40 nM o menos, aproximadamente 30 nM o menos, aproximadamente 20 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 1 nM o menos según se mide con BLI.

[0107] Modalidad 70.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 69, en donde el FXa es FXa o FXa libre unido covalentemente a EGR-CMK (FIXa-SM).

[0108] Modalidad 71.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 70, en donde la FXz comprende el Factor X no activable (FXn).

[0109] Modalidad 72.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 71, el cual compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 12A y figura 12B.

[0110] Modalidad 73.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 72, el cual se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 12A y figura 12B.

[0111] Modalidad 74.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 73, el cual se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo

que consiste en BIIB-12-915, BIIB-12-917, BIIB-12- 932, y cualquier combinación de los mismos.

[0112] Modalidad 75.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 74, el cual comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR3 comprende una VH CDR3 seleccionado del grupo que consiste en CDR3 VH en la figura 12A y figura 12B o la VH CDR3 con una o dos mutaciones.

[0113] Modalidad 76.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 75, el cual comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR3 comprende $ARX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7FDX_8$ (SEQ ID NO: 766), en donde X_1 es G o L, X_2 es R o G, X_3 es F o Y, X_4 es P o G, X_5 es R o A, X_6 es G o S, X_7 es R o A, y X_8 es Y o I.

[0114] Modalidad 77.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 76, el cual comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR3 comprende ARGRFRPRGRFDY (SEQ ID NO: 1575, BIIB-12-917), ARLGYRGASAFDI (SEQ ID NO: 1589, BIIB-12-932) o ARVGGGYANP (SEQ ID NO: 1573, BIIB-12-915).

[0115] Modalidad 78.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 77, el cual comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, el cual el CDR1 comprende una VH CDR1 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR1 en figura 12A y figura 12B o la VH CDR1 con una o dos mutaciones.

[0116] Modalidad 79.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 78, el cual comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR2 comprende una VH CDR2 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR2 en la figura 12A y figura 12B o la VH CDR2 con una o dos mutaciones.

[0117] Modalidad 80.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 79, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR1 comprende una

VL CDR1 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR1 en la figura 12A y figura 12B o la VL CDR1 con una o dos mutaciones.

[0118] Modalidad 81.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 80, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR2 comprende una VL CDR2 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR2 en la figura 12A y figura 12B o la VL CDR2 con una o dos mutaciones.

[0119] Modalidad 82.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 81, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR3 comprende una VL CDR3 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR3 en la figura 12A y figura 12B o la VL CDR3 con una o dos mutaciones.

[0120] Modalidad 83.- Un anticuerpo aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, el cual se une específicamente a FXz, que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2, y CDR3 comprenden VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3 de la figura 12A y figura 12B, respectivamente.

[0121] Modalidad 84.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 83, en donde el anticuerpo comprende secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1393, 1483 o 1573, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1663, 1753 o 1843, respectivamente (BIIB-12-915).

[0122] Modalidad 85.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 83, en donde el anticuerpo comprende VH CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1395, 1485 o 1575, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 1665, 1755, o 1845, respectivamente (BIIB-12-917).

[0123] Modalidad 86.-El anticuerpo anti-FXz, o porción de

unión al antígeno del mismo, de la modalidad 83, en donde el anticuerpo comprende las secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1409, 1499 o 1589, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 1679, 1769, o 1859, respectivamente (BIIB-12-932).

[0124] Modalidad 87.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 86, que comprende VH y VL, en donde la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 413, 415, 417, 419, 421, 423, 425, 427, 429, 431, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 469, 471, 473, 475, 477, 479, 481, 483, 485, 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 541, 543, 545, 547, 549, 551, 553 y 555.

[0125] Modalidad 88.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades 66 a 87, que comprende VH y VL, en el que la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, a al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en de SEQ ID NOs: 565, 567, 569, 571, 573, 575, 579, 581, 583, 585, 587, 589, 591, 593,

595, 597, 599, 601, 603, 605, 607, 609, 611 , 613, 615, 617, 619, 621, 623, 625, 627, 629, 631, 633, 635, 637, 639, 641, 643, 645, 647, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661 , 663, 665, 667, 669, 671, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685, 687, 689, 691, 693, 695, 697, 699, 701, 703, 705, 707, 709, 711 , 713, 715, 717, 719, 721, 723, 725, 727, 729, 731, 733, 735, 737, 739, 741 y 743.

[0126] Modalidad 89.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 88, el cual comprende una VH y una VL, en el que la VH se deriva de una secuencia de línea germinal de VH1-18.0, VH1-18.1, VH1-18.8, VH1-46.0, VH1-46.4, VH1-46.5, VH1-46.6, VH1-46.7, VH1-46.8, VH1-46.9, VH3-21.0, VH3-23.0, VH3-23.2, VH3-23.6, VH3-30.0, VH4-31.5, VH4-39.0, VH4-39.5. VH4-0B.4 o VH5-51.1.

[0127] Modalidad 90.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 89, el cual comprende una VH y una VL, en el que la VL se deriva de una secuencia de línea germinal de VK1-05.6, VK1-05.12, VK1 -12.0, VK1-12.4, VK1-12.7, VK1-12.10, VK1-12.15, VK1-39.0, VK1-39.3, VK1-39.15, VK2-28.0, VK2-28.1, VK2-28.5, VK3-11.0, VK3-11.2, VK3-11.6, VK3-11.14, VK3-15.0, VK3-15.8, VK3-15.10, VK3-20.0, VK3-20.1, VK3-20.4, VK3-20.5, VK4-01.0, VK4-01.4, VK4-01.20.

[0128] Modalidad 91.- El anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 90, que comprende VH y VL, en donde:

(b1) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 423 y 611, respectivamente (BIIB-12-915);

(b2) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente (BIIB-12-917); o,

(b3) VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 455 y 643, respectivamente (BIIB-12-932).

[0129] Modalidad 92.- Un anticuerpo aislado, o una porción de

unión al antígeno del mismo, que se une específicamente al factor X activado (FXa) ("anticuerpo anti-FXa o porción de unión al antígeno del mismo"), en donde el anticuerpo anti-FXa o la porción de unión al antígeno se une preferencialmente a FXa en presencia de FXz y FXa y/o se une a FXa con una afinidad de unión mayor que una afinidad de unión del anticuerpo o porción de unión al antígeno del mismo a FXz.

[0130] Modalidad 93.- El anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 92, el cual compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 12C.

[0131] Modalidad 94.- El anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 92 o 93, el cual se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 12C.

[0132] Modalidad 95.- El anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 94, el cual se une al mismo epítopo como un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en BIIB-12-925.

[0133] Modalidad 96.- El anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 92 a 95, el cual comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR3 comprende una VH CDR3 seleccionado del grupo que consiste en CDR3 VH en la figura 12C o VH CDR3 con una o dos mutaciones.

[0134] Modalidad 97.- El anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 92 a 96, el cual comprende CDR1, CDR2 y CDR3, en el que la CDR3 comprende AKGPRYYWYSWYFDL (SEQ ID NO: 1919, BIIB-12-925).

[0135] Modalidad 98.- El anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 92 a 97, el cual comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR1 comprende una VH CDR1 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR1 en la

figura 12C o VH CDR1 con una o dos mutaciones.

[0136] Modalidad 99.- El anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 92 a 98, el cual comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR2 comprende una VH CDR2 seleccionado del grupo que consiste en VH CDR2 en la figura 12C o VH CDR2 con una o dos mutaciones.

[0137] Modalidad 100.- El anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 92 a 99, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR1 comprende una VL CDR1 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR1 en la figura 12C o VL CDR1 con una o dos mutaciones.

[0138] Modalidad 101.- El anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 92 a 100, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde el CDR2 comprende una VL CDR2 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR2s en la figura 12C o la VL CDR2 con una o dos mutaciones.

[0139] Modalidad 102.- El anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 92 a 101, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en el que CDR3 comprende una VL CDR3 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR3 en la figura 12C o la VL CDR3 con una o dos mutaciones.

[0140] Modalidad 103.- Un anticuerpo aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, el cual se une específicamente a FXa, que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2, y CDR3 comprenden VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3 de la figura 12C, respectivamente.

[0141] Modalidad 104.- El anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 103, en donde el anticuerpo comprende secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1911, 1915 o 1919, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1923,

1927 o 1931, respectivamente (BIIB-12-925).

[0142] Modalidad 105.- El anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 92 a 104, que comprende VH y VL, en donde VH y VL comprenden SEQ ID NOs: 559 y 747, respectivamente (BIIB-12-925).

[0143] Modalidad 106.- El anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 105, en donde el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en una IgG1, una IgG2, una IgG3, una IgG4 o una variante de la misma.

[0144] Modalidad 107.- El anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 106, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG4.

[0145] Modalidad 108.- El anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 106, en donde el anticuerpo comprende un IgG4 Fc sin efector.

[0146] Modalidad 109.- El anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 108, el cual comprende una región constante de cadena pesada.

[0147] Modalidad 110.- El anticuerpo anti-FX de cualquiera de las modalidades 66 a 109, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo modificado por ingeniería genética o un anticuerpo humanizado.

[0148] Modalidad 111.- La porción de unión al antígeno FX de cualquiera de las modalidades 66 a 110, en donde la porción de unión al antígeno de la misma comprende un Fab, Fab', F(ab')2, Fv, o un Fv de cadena simple (scFv).

[0149] Modalidad 112.- Una molécula biespecífica que comprende el anticuerpo anti-FX de cualquiera de las modalidades 66 a 111 unida a una molécula que tiene una segunda especificidad de unión.

[0150] Modalidad 113.- Un ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada y/o ligera del anticuerpo, o porción

de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66-111 o la molécula biespecífica de la modalidad 112.

[0151] Modalidad 114.- Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de la modalidad 113.

[0152] Modalidad 115.- Una célula transformada con un vector de expresión de la modalidad 114.

[0153] Modalidad 116.- Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66-111 o la molécula biespecífica de la modalidad 112, unida a un agente.

[0154] Modalidad 117.- Una composición que comprende el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66-111 o la molécula biespecífica de la modalidad 112, o el inmunoconjugado de la modalidad 116, y un portador.

[0155] Modalidad 118.- Un kit que comprende el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66-111 o la molécula biespecífica de la modalidad 112, o el inmunoconjugado de la modalidad 116, y las instrucciones de uso.

[0156] Modalidad 119.- Un método para preparar un anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, que comprende expresar el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo, en la célula de la modalidad 115 y aislar el anticuerpo, o porción de unión al antígeno del mismo, de la célula.

[0157] Modalidad 120.- Un método para medir zimogen FX (FXz) en un sujeto que lo necesita que comprende poner en contacto el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 111 con una muestra obtenida del sujeto en condiciones adecuadas y medir la unión del anticuerpo anti-FX o la porción de unión al antígeno del mismo a FXz en la muestra.

[0158] Modalidad 121.- El método de la modalidad 120, en donde la muestra es sangre o suero del sujeto.

[0159] Modalidad 122.- Una molécula biespecífica que comprende el anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 1 a 55 y de las modalidades 169 a 204 y (ii) el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 66 a 111.

[0160] Modalidad 123.- La molécula biespecífica de la modalidad 122, la cual compite de forma cruzada con un anticuerpo biespecífico de referencia, en donde el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIX seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIX en la figura 3A, figura 3B, figura 3C, y figura 3D y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FX seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FX en la figura 12A, figura 12B, y la figura 12C.

[0161] Modalidad 124.- La molécula biespecífica de la modalidad 122 o 123, la cual se une al mismo epítopo como un anticuerpo biespecífico de referencia, en donde el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIX seleccionado del grupo que consiste en el anticuerpos anti-FIX en la figura 3A, figura 3B, figura 3C, y figura 3D y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FX seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FX en la figura 12A, figura 12B, y la figura 12C.

[0162] Modalidad 125.- La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 124, en donde

(i)el anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3 se seleccionan del grupo que consiste en VH CDR1s, VH CDR2s y VH CDR3s y VL CDR1s, VL CDR2s y VL CDR3s de los anticuerpos anti-FIX (BIIB-9) en la figura 16A, figura 16B, figura 16C, y la figura 16D; y

(ii)el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en

donde VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3 se seleccionan del grupo que consiste en VH CDR1s, VH CDR2s y VH CDR3s y VL CDR1s, VL CDR2s y VL CDR3s de los anticuerpos anti-FX (BIIB-12) en la figura 16A, figura 16B, figura 16C, y la figura 16D.

[0163] Modalidad 126.- La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 124, en donde

(a) el anticuerpo anti-FIX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende:

(a1) secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 815, 860, o 905, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 950, 995 o 1040, respectivamente (BIIB-9-484);

(a2) secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden las SEQ ID NO: 822, 867 y 912, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden las SEQ ID NO: 957, 1002 y 1047, respectivamente (BIIB-9-619);

(a3) secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1347, 1351 y 1355, respectivamente, y/o secuencias de VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1359, 1363 y 1367, respectivamente (BIIB-9-578);

(a4) secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 843, 888 y 933, respectivamente, y/o secuencias de VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 978, 1023 y 1068, respectivamente (BIIB-9-1335); o,

(a5) secuencias VH CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 844, 889, y 934, respectivamente, y/o secuencias de VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 979, 1024 y 1069, respectivamente (BIIB-9-1336); y,

(b) el anticuerpo anti-FX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende:

(b1) secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs:

1393, 1483 y 1573, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1663, 1753 y 1843, respectivamente (BIIB-12-915);

(b2) secuencias de VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1395, 1485 y 1575, respectivamente, y/o secuencias de VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1665, 1755 y 1845, respectivamente (BIIB-12-917);

(b3) secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1911, 1915 y 1919, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1923, 1927 y 1931, respectivamente (BIIB-12-925);

(b4) secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1409, 1499 y 1589, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1679, 1769 y 1859, respectivamente (BIIB-12-932); o,

(b5) secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1433, 1523 y 1613, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1703, 1793 y 1883, respectivamente (BIIB-12-1306).

[0164] Modalidad 127.- La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 124, en donde

(a) el anticuerpo anti-FIX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende:

(a1) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente (BIIB-9-484);

(a2) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 45 y 235, respectivamente (BIIB-9-619);

(a3) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 185 y 371, respectivamente (BIIB-9-578);

(a4) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 87 y 221, respectivamente (BIIB-9-1335); o

(a5) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 89 y 221, respectivamente (BIIB-9-1336); y,

(b) el anticuerpo anti-FX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende:

(b1) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 423 y 611, respectivamente (BIIB-12-915);

(b2) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente (BIIB-12-917);

(b3) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 559 y 747, respectivamente (BIIB-12-925);

(b4) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 455 y 643, respectivamente (BIIB-12-932); o,

(b5) una VH y una VL que comprende SEQ ID NO: 503 y 691, respectivamente (BIIB-12-1306).

[0165] Modalidad 128.- La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 127,

(i) en donde el anticuerpo anti-FIX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente; (BIIB-9-484) y el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 423 y 611, respectivamente (BIIB-12-915);

(ii) en donde el anticuerpo anti-FIX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente; (BIIB-9-484) y el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprenden las SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente (BIIB-12-917);

(iii) en donde el anticuerpo anti-FIX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente; (BIIB-9-484) y el anticuerpo

anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 559 y 747, respectivamente (BIIB-12-925);

(iv) en donde el anticuerpo anti-FIX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente; (BIIB-9-484) y el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 455 y 643, respectivamente (BIIB-12-932);

(v) en donde el anticuerpo anti-FIX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 185 y 371, respectivamente; (BIIB-9-578) y el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 423 y 611, respectivamente (BIIB-12-915);

(vi) en donde el anticuerpo anti-FIX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 185 y 371, respectivamente; (BIIB-9-578) y el anticuerpo anti-FX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente (BIIB-12-917);

(vii) en donde el anticuerpo anti-FIX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 45 y 235, respectivamente; (BIIB-9-619) y el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente (BIIB-12-917); o,

(viii) en donde el anticuerpo anti-FIX, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 45 y 235, respectivamente; (BIIB-9-619) y el anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo,

comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 559 y 747, respectivamente (BIIB-12-925).

[0166] Modalidad 129.- La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 128, la cual imita funcionalmente el cofactor de factor VIII activado (FVIIIa) en al menos un ensayo de actividad de FVIIIa.

[0167] Modalidad 130.- La molécula biespecífica de la modalidad 129, en donde el ensayo de actividad de FVIIIa se selecciona de un ensayo de generación de FXa cromogénico, un ensayo de coagulación de una etapa o la combinación de los mismos.

[0168] Modalidad 131.- La molécula biespecífica de la modalidad 129 o 130, en donde la actividad de FVIIIa alcanza al menos 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45% 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190% o 200% de la actividad alcanzada de otra manera por FVIII en el mismo ensayo.

[0169] Modalidad 132.- La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 131, en donde la molécula biespecífica es capaz de generar trombina a partir de protrombina, fibrina a partir de fibrinógeno y/o coágulo de fibrina *in vitro* o *in vivo*.

[0170] Modalidad 133.- La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 132, en donde la molécula biespecífica se une concurrentemente tanto a FIXa como a FX, según se determina mediante BLI.

[0171] Modalidad 134.- La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 133, en donde la molécula biespecífica es del isotipo IgG.

[0172] Modalidad 135.- La molécula biespecífica de la modalidad 134, en donde el isotipo IgG es de la subclase IgG1.

[0173] Modalidad 136.- La molécula biespecífica de la modalidad 134, en donde el isotipo IgG es de la subclase IgG4.

[0174] Modalidad 137.- La molécula biespecífica de cualquiera

de las modalidades 122 a 136, en donde la molécula biespecífica es de un formato de IgG biespecífico y se selecciona del grupo que consiste en los anticuerpos en la tabla 2.

[0175] Modalidad 138.- La molécula biespecífica de la modalidad 137, en donde la molécula biespecífica es de un formato heterodimérico biespecífico.

[0176] Modalidad 139.- La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 138, en donde la molécula biespecífica comprende dos cadenas pesadas diferentes y dos cadenas ligeras diferentes.

[0177] Modalidad 140.- La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 138, en donde la molécula biespecífica comprende dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas diferentes.

[0178] Modalidad 141. La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 140, en donde la molécula biespecífica es capaz de controlar o reducir la incidencia de episodios hemorrágicos en un sujeto que tiene hemofilia.

[0179] Modalidad 142.- La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 140, en donde la molécula biespecífica es capaz de mantener la homeostasis o en un sujeto que tiene hemofilia.

[0180] Modalidad 143.- La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 140, en donde la molécula biespecífica es capaz de proporcionar profilaxis de rutina en un sujeto que tiene hemofilia.

[0181] Modalidad 144.- La molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 143, en donde el sujeto ha desarrollado o se espera que desarrolle anticuerpos neutralizantes contra el Factor VIII.

[0182] Modalidad 145.- Un inmunoconjugado que comprende la molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 144,

unido a un agente.

[0183] Modalidad 146.- Una composición que comprende la molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 144 o el inmunoconjugado, de la modalidad 145, y un portador.

[0184] Modalidad 147.- Un kit que comprende la molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 144 o el inmunoconjugado de la modalidad 145 y las instrucciones de uso.

[0185] Modalidad 148.- Una secuencia de ácido nucleico que codifica la molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 144.

[0186] Modalidad 149.- Un vector que comprende el ácido nucleico de la modalidad 148.

[0187] Modalidad 150.- Una célula huésped que comprende el vector de la modalidad 149.

[0188] Modalidad 151.- La célula huésped de la modalidad 150, en donde la célula huésped es una célula procariota, una célula eucariótica, una célula protista, una célula animal, una célula vegetal, una célula fúngica, una célula de levadura, una célula Sf9, una célula de mamífero, una célula aviar, una célula de insecto, una célula CHO, una célula HEK o una célula COS.

[0189] Modalidad 152.- Un método para producir una molécula biespecífica, que comprende cultivar la célula huésped de la modalidad 150 en condiciones que permiten la expresión de la molécula biespecífica.

[0190] Modalidad 153.- El método de producción de la molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 144, que comprende además condiciones que potencian la heterodimerización.

[0191] Modalidad 154.- Un método para promover la activación de FX en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 144, el

inmunoconjugado de la modalidad 145, la composición de la modalidad 146, el ácido nucleico de la modalidad 148, el vector de la modalidad 149, o la célula huésped de la modalidad 150.

[0192] Modalidad 155.- Un método para reducir la frecuencia o el grado de un episodio hemorrágico en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 144, el inmunoconjugado de la modalidad 145, la composición de la modalidad 146, el ácido nucleico de la modalidad 148, el vector de la modalidad 149, o la célula huésped de la modalidad 150.

[0193] Modalidad 156.- El método de la modalidad 155, en donde el sujeto ha desarrollado o tiene tendencia a desarrollar un inhibidor contra el Factor VIII ("FVIII").

[0194] Modalidad 157.- El método de la modalidad 156, en donde el inhibidor contra FVIII es un anticuerpo neutralizante contra FVIII.

[0195] Modalidad 158.- El método de cualquiera de las modalidades 155 a 157, en donde el episodio hemorrágico es el resultado de hemartrosis, sangrado muscular, hemorragia oral, hemorragia, hemorragia en músculos, hemorragia oral, trauma, trauma capitis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal, intra-hemorragia abdominal, hemorragia intratorácica, fractura ósea, hemorragia del sistema nervioso central, hemorragia en el espacio retrofaríngeo, hemorragia en el espacio retroperitoneal, hemorragia en la vaina del iliopsoas o cualquier combinación de las mismas.

[0196] Modalidad 159.- Un método para tratar un trastorno de la coagulación sanguínea en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la molécula biespecífica de cualquiera de las modalidades 122 a 144, el inmunoconjugado de la modalidad 145, la composición de la modalidad 146, el ácido nucleico de la modalidad 148, el vector de la modalidad 149 o la célula huésped de la modalidad 150.

[0197] Modalidad 160.- El método de la modalidad 159, en donde el trastorno de la coagulación sanguínea es hemofilia A o hemofilia B.

[0198] Modalidad 161.- El método de cualquiera de las modalidades 154 a 160, en donde el sujeto es un sujeto humano.

[0199] Modalidad 162.- El método de cualquiera de las modalidades 154 a 160, en donde el sujeto está experimentando o ha sido sometido a terapia de reemplazo de FVIII.

[0200] Modalidad 163.- El método de cualquiera de las modalidades 154 a 162, en donde la molécula biespecífica se administra en combinación con una terapia de hemofilia.

[0201] Modalidad 164.- El método de la modalidad 163, en donde la terapia de hemofilia es una terapia de reemplazo de FVIII.

[0202] Modalidad 165.- El método de la modalidad 163 o 164, en donde la molécula biespecífica se administra antes, durante o después de la administración de la terapia de hemofilia.

[0203] Modalidad 166.- El método de cualquiera de las modalidades 154 a 165, en donde la molécula biespecífica se administra por vía intravenosa o subcutánea.

[0204] Modalidad 167.- El método de cualquiera de las modalidades 154 a 166, en donde la administración de la molécula biespecífica reduce la frecuencia de episodios de hemorragia por disrupción, episodios de hemorragia espontánea o hemorragia aguda.

[0205] Modalidad 168.- El método de la modalidad 167, en donde la administración de la molécula biespecífica reduce la velocidad de sangrado anualizada en un 5%, 10%, 20%, 30% o 50%.

[0206] Modalidad 169.- Un anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, el cual se une al mismo epítopo que BIIB-9-1336.

[0207] Modalidad 170.- Un anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, el cual se une a un epítopo que solapa el epítopo BIIB-9-1336.

[0208] Modalidad 171.- Un anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, el cual se une a una región de epítopo que comprende al menos un aminoácido localizado entre las posiciones de numeración de quimotripsinógeno (i) 91 y 101, (ii) 125 y 128, (iii) 165 y 179, o (iv) 232 y 241 en la secuencia de la cadena pesada de FIXa.

[0209] Modalidad 172.- Un anticuerpo anti-FIXa, o una porción de unión al antígeno del mismo, el cual se une a un epítopo que comprende al menos uno de los residuos de aminoácidos numeradores de quimiotripsinógeno H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240 y K241 de la secuencia de la cadena pesada de FIXa.

[0210] Modalidad 173.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 171 o 172, en donde el epítopo comprende los residuos de aminoácidos numeradores de quimotripsinógeno N93, R165, N178 y R233 de la secuencia de la cadena pesada de FIXa.

[0211] Modalidad 174.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las modalidades 171 a 173, en donde el epítopo comprende los residuos de aminoácidos numeradores de quimotripsinógeno H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240 y K241 de la secuencia de la cadena pesada de FIXa.

[0212] Modalidad 175.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las modalidades 171 a 174, en donde el epítopo no comprende al menos uno de los residuos de aminoácido numerador de quimotripsinógeno N100, K132, Y137, R170, T172, F174, T175, H185, E202 y G205 de la secuencia de la cadena pesada de FIXa.

[0213] Modalidad 176.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las modalidades 171 a

175, en donde el epítopo no comprende los residuos de aminoácidos numeradores de quimotripsinógeno N100, K132, Y137, R170, T172, F174, T175, H185, E202, y G205 de la secuencia de la cadena pesada de FIXa.

[0214] Modalidad 177.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las modalidades 171 a 176, el cual se une a al menos un residuo de aminoácido en la cadena ligera de FIXa (SEQ ID NO: 756).

[0215] Modalidad 178.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 177, en donde el residuo de aminoácido en la cadena ligera de FIXa (SEQ ID NO: 756) es K100.

[0216] Modalidad 179.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 169 a 178, en donde el epítopo solapa el sitio de unión de FVIIIa a FIXa.

[0217] Modalidad 180.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 169 a 179, el cual compite de forma cruzada con FVIIIa por la unión a FIXa.

[0218] Modalidad 181.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 169 a 180, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno del mismo bloquea la unión de FVIIIa a FIXa.

[0219] Modalidad 182.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 1 a 12, el cual se une específicamente a FIXa, que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VH CDR1 comprende una VH CDR1 seleccionada del grupo que consiste de VH CDR1 en la tabla 7 o la VH CDR1 con una o dos mutaciones; y/o,

(ii) la VH CDR2 comprende una VH CDR2 seleccionada del grupo que consiste de VH CDR2 en la tabla 7 o la VH CDR2 con una o dos mutaciones; y/o,

(iii) la VH CDR3 comprende una VH CDR3 seleccionada del

grupo que consiste en VH CDR3 en la tabla 7 o la VH CDR3 con una o dos mutaciones; y/o,

(iv) la VL CDR1 comprende una VL CDR1 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR1 en la tabla 7 o la VL CDR1 con una o dos mutaciones; y/o,

(v) la VL CDR2 comprende una VL CDR2 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR2 en la tabla 7 o la VL CDR2 con una o dos mutaciones; y/o,

(vi) la VL CDR3 comprende una VL CDR3 seleccionada del grupo que consiste en VL CDR3 en la tabla 7 o la VL CDR3 con una o dos mutaciones.

[0220] Modalidad 183.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 182 que se une específicamente a FIXa, que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos $ARDX_1GGYAGYYGMDV$ (SEQ ID NO: 2196), en donde X_1 es L o V.

[0221] Modalidad 184.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 183, en donde

(i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos $FTFX_1SX_2X_3MX_4$ (SEQ ID NO: 2194), en donde X_1 es S, G o E, X_2 es Y o F, X_3 es S, E, G o D, y X_4 es N, V, A o T; y/o

(ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos $X_5ISX_6X_7X_8X_9X_{10}IYYADSVKG$ (SEQ ID NO: 2195), en donde X_5 es S, A, Y o G, X_6 es S o A, X_7 es S, A, o G, X_8 es S, G o D, X_9 es S, T o G, y X_{10} es Y o T.

[0222] Modalidad 185.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 182 a 184, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos QQYANFPYT (SEQ ID NO: 2168).

[0223] Modalidad 186.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o

porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 185, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos QASQDIANYLN (SEQ ID NO: 2116); y/o,

(ii) VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos DASNLET (SEQ ID NO: 2142).

[0224] Modalidad 187.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 182, el cual comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende una VH CDR1 seleccionada de SEQ ID NOs: 2038 a 2047, una VH CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs: 2064 a 2073, y una VH CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2090 a 2099, y/o VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende una VL CDR1 seleccionada de SEQ ID NOs: 2116 a 2125, una VL CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs : 2142 a 2151, y una VL CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2168 a 2177.

[0225] Modalidad 188.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 182, el cual se une específicamente a FIXa, que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR3 comprende el aminoácido secuencia X_1RDVX_2GYAGX_3YGMDV (SEQ ID NO: 2198), en donde X_1 es A o V, X_2 es G o S, y X_3 es Y o F.

[0226] Modalidad 189.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 188, en donde

(i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos FTFGSYDMN (SEQ ID NO: 2048); y/o

(ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos SIS$X_1X_2X_3$SYIX_4YAX_5SVKG (SEQ ID NO: 2197), en donde X_1 es S o D, X_2 es G o S, X_3 es E o A, X_4 es Y o A, y X_5 es E o D.

[0227] Modalidad 190.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 182, 188 o 189, el cual se une específicamente a FIXa, que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos X_1QYAX_2FPYT (SEQ ID NO: 2201), en la que X_1 es Q o S, y X_2 es N o R.

[0228] Modalidad 191.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 190, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos $X_1AX_2X_3X_4IX_5X_6$YLN (SEQ ID NO: 2199), en la que X_1 es Q, G o E, X_2 es S o N, X_3 es Q o E, X_4 es D o Y, X_5 es A o S, X_6 es N o D; y/o

(ii) la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos DAX_7NLX_8X_9 (SEQ ID NO: 2200), en la que X_7 es S o A, X_8 es E, H o Q, y X_9 es T o Y.

[0229] Modalidad 192.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 182, el cual comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende una VH CDR1 seleccionada de SEQ ID NOs: 2048 a 2052, una VH CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs: 2074 a 2078, y una VH CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2100 a 2104, y/o VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende una VL CDR1 seleccionada de SEQ ID NOs: 2126 a 2130, una VL CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs: 2152 a 2156, y una VL CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2178 a 2182.

[0230] Modalidad 193.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 182, el cual se une específicamente a FIXa, que comprende VH CDR1, CDR2, y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, donde VH CDR3 comprende el aminoácido secuencia ARDGP$X_1X_2X_3$DYYMDV (SEQ ID NO: 2204), en donde X_1 es R o Q, X_2 es V, D, L o E, y X_3 es S o V.

[0231] Modalidad 194.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 193, el cual comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos YTFX_1X_2YX_3MH (SEQ ID NO: 2202), en la que X_1 es T o H, X_2 es S, G o H, y X_3 es Y o P; y/o

(ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos X_4INPSX_5GX_6TX_7YAQKFQG (SEQ ID NO: 2203), en donde X_4 es I o S, X_5 es G o R, X_6 es S o R, y X_7 es S o E.

[0232] Modalidad 195.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 182, 193 o 194, el cual se une específicamente a FIXa, que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos QQRDNWPFT (SEQ ID NO: 2116).

[0233] Modalidad 196.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 195, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 2116); y/o,

(ii) la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos DASNRAT (SEQ ID NO: 2116).

[0234] Modalidad 197.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 182, en donde el anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende una VH CDR1 seleccionado de SEQ ID NOs: 2053 a 2057, una VH CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs: 2079 a 2083, y una VH CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2105 a 2109, y/o VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende una VL CDR1 seleccionada de SEQ ID NOs: 2131 a 2135, una VL CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs: 2157 a 2161, y una VL CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2183 a 2187.

[0235] Modalidad 198.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 182, el cual se une específicamente a FIXa, que comprende VH CDR1, CDR2, y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VH CDR3 comprende el aminoácido secuencia ARDKYQDYSX_1DI (SEQ ID NO: 2207), en donde X_1 es F o V.

[0236] Modalidad 199.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o

porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 198, el cual comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos $GSIX_1SX_2X_3YX_4WX_5$ (SEQ ID NO: 2205), en donde X_1 es S o A, X_2 es S, T, G o V, X_3 es S o A, X_4 es Y o A, y X_5 es G, V, N o S; y/o

(ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos $X_6IX_7X_8X_9GX_{10}TX_{11}YNPSLKS$ (SEQ ID NO: 2206), en donde X_6 es S o Y, X_7 es S, Y, R, T o Q, X_8 es Y, G, P o A, X_9 es S o Q, X_{10} es S o K, y X_{11} es Y o Q.

[0237] Modalidad 200.- El anticuerpo anti-FIXa aislado de la modalidad 182, 198 o 199, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos QQANFLPFT (SEQ ID NO: 2188).

[0238] Modalidad 201.- El anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 200, el cual comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos RASQGIDSWLA (SEQ ID NO: 2136); y/o,

(ii) la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos AASSLQS (SEQ ID NO: 2162).

[0239] Modalidad 202.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de la modalidad 182, en donde el anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende una VH CDR1 seleccionado de SEQ ID NOs: 2058 a 2063, una VH CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs: 2084 a 2089, y una VH CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2110 a 2115, y/o VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende una VL CDR1 seleccionada de SEQ ID NOs: 2136 a 2141, una VL CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs: 2162 a 2167, y una VL CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2188 a 2193.

[0240] Modalidad 203.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 182 a

202, que comprende una VH y una VL, en donde

(i) la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1935, 1939, 1943, 1947, 1951, 1955, 1959, 1963, 1967, 1971, 1975, 1979, 1983, 1987, 1991, 1995, 1999, 2003, 2007, 2011, 2015, 2019, 2023, 2027, 2031 y 2035; y/o

(ii) la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1937, 1941, 1945, 1949, 1953, 1957, 1961, 1965, 1969, 1973, 1977, 1981, 1985, 1989, 1993, 1997, 2001, 2005, 2009, 2013, 2017, 2021, 2025, 2029, 2033 y 2037.

[0241] Modalidad 204.- El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las modalidades 182 a 203, que comprende una VH y una VL, en donde

(a1) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1935 y 1937, respectivamente (BIIB-9-3595);

(a2) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1939 y 1941, respectivamente (BIIB-9-3601);

(a3) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1943 y 1945, respectivamente (BIIB-9-3604);

(a4) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1947 y 1949, respectivamente (BIIB-9-3617);

(a5) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1951 y 1953,

respectivamente (BIIB-9-3618);

(a6) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1955 y 1957, respectivamente (BIIB-9-3621);

(a7) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1959 y 1961, respectivamente (BIIB-9-3647);

(a8) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1963 y 1965, respectivamente (BIIB-9-3649);

(a9) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1967 y 1969, respectivamente (BIIB-9-3650);

(a10) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1971 y 1973, respectivamente (BIIB-9-3654);

(a11) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1975 y 1977, respectivamente (BIIB-9-3753);

(a12) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1979 y 1981, respectivamente (BIIB-9-3754);

(a13) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1983 y 1985, respectivamente (BIIB-9-3756);

(a14) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1987 y 1989, respectivamente (BIIB-9-3764);

(a15) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1991 y 1993, respectivamente (BIIB-9-3766);

(a16) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1995 y 1997, respectivamente (BIIB-9-3707);

(a17) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1999 y 2001, respectivamente (BIIB-9-3709);

(a18) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 2003 y 2005, respectivamente (BIIB-9-3720);

(a19) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2007 y 2009, respectivamente (BIIB-9-3727);

(a20) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2011 y 2013, respectivamente (BIIB-9-3745);

(a21) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2015 y 2017, respectivamente (BIIB-9-3780);

(a22) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2019 y 2021, respectivamente (BIIB-9-3675);

(a23) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 2023 y 2025, respectivamente (BIIB-9-3681);

(a24) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2027 y 2029, respectivamente (BIIB-9-3684);

(a25) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 2031 y 2033, respectivamente (BIIB-9-3698); o,

(a26) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2035 y 2037, respectivamente (BIIB-9-3704).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0242] La figura 1A es una representación esquemática de la organización de dominio de FIX zimógeno y FIX activado con y sin un mimético de sustrato unido en el sitio activo (FIXa + EGR-CMK) (FIXa y FIXa-SM libres, respectivamente). La figura 1B es una representación esquemática de la organización de dominio de FX zimógeno y FX activado con y sin un mimético de sustrato unido en el sitio activo (FXa + EGR-CMK). En esta representación, HC es la cadena pesada de FIX, FIXa, FX o FXa. LC es la cadena ligera de FIX, FIXa, FX o FXa.

[0243] La figura 2 muestra una representación esquemática de la generación de anticuerpos, caracterización de anticuerpos y caracterización funcional para ciertas modalidades descritas en este documento.

[0244] Las figuras 3A-3D representan 95 anticuerpos anti-FIX descritos en este documento, descubiertos por el proceso de generación de anticuerpos descrito en la figura 2. La línea germinal, la longitud de CDR, las secuencias de aminoácidos de CDR y la SEQ ID

NO se proporcionan tanto para VH como para VL de los anticuerpos. Las secuencias completas de VH y VL se proporcionan en la tabla 3. El número de SEQ ID para cada secuencia de CDR se representa en la tabla 4. Las figuras 3A-3C presentan anticuerpos que se unen preferentemente al factor de coagulación IX activado (FIXa) (por ejemplo, FIXa y/o FIXa libres modificados covalentemente por EGR- o LTR-CMK (FIXa-SM) en comparación con FIX zimógeno (por ejemplo, FIX no activable) En particular, la figura 3A enumera anticuerpos que se unen preferentemente a FIXa-SM en comparación con FIXa o FIXa zimógeno libre (por ejemplo, FIX no activable) (Clase I). La figura 3B enumera anticuerpos preferentemente se unen a FIXa libre en comparación con FIXa- Zimógeno SM o FIX (por ejemplo, FIX no activable) (Clase II). La figura 3C enumera los anticuerpos que se unen a FIXa-SM o FIXa libre, pero no se unen apreciablemente a FIX zimógeno (por ejemplo, FIX no activable) (Clase III). La figura 3D enumera anticuerpos que se unen preferentemente a zimógeno de FIX (por ejemplo, FIX no activable) en comparación con FIXa o FIXa-SM libre (Clase IV). Las figuras 4A y 4B muestra la unión mediante mediciones de Interferometría Bio-Layer (BLI) de IgG asociada al sensor al antígeno indicado, FIX zimógeno (por ejemplo, FIX no activable) (Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT, E.U.A.) o FIXa (Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT, E.U.A.). La respuesta máxima de BLI (nm) para cada anticuerpo se representa gráficamente en el eje y.

[0245] La figura 5 es la tabla que presenta valores aparentes de afinidad monovalente (KD) para liberar FIXa para cada uno de los anticuerpos enumerados según lo determinado por los algoritmos de ajuste 1:1 proporcionados en el software ForteBio Data Analysis 9.0.

[0246] Las figuras 6A-6E representan la medición de la unión por BLI de la IgG asociada al sensor al antígeno indicado (Fórmula libre o zimógeno de FIX (por ejemplo, FIX no activable)). La figura

6A muestra la medición de la unión para el anticuerpo BIIB-9-484 (VH: SEQ ID NO: 31; VL: SEQ ID NO: 221). La figura 6B muestra la medición de la unión del anticuerpo BIIB-9-440 (VH: SEQ ID NO: 19; VL: SEQ ID NO: 209). La figura 6C muestra la medición de la unión del anticuerpo BIIB-9-882 (VH: SEQ ID NO: 115; VL: SEQ ID NO: 301). La figura 6D muestra la medición de la unión del anticuerpo BIIB-9-460 (VH: SEQ ID NO: 23; VL: SEQ ID NO: 213). La figura 6E muestra la medición de la unión para el anticuerpo BIIB-9-433 (VH: SEQ ID NO: 127; VL: SEQ ID NO: 313). Las gráficas muestran la respuesta BLI (nm) para asociación y disociación como una función del tiempo. La figura 6F representa la tabla de aparente afinidad monovalente (KD) con zimógeno de FIX (por ejemplo, FIX no activable) y FIXa libre, respectivamente, para cada uno de los anticuerpos enumerados (es decir, BIIB-9-484, BIIB-9-440, BIIB-9-882, BIIB-9-460 y BIIB-9-433) descritos en las figuras 6A-6E, según lo determinado por los algoritmos de ajuste 1:1 provistos en el software ForteBio Data Analysis 9.0.

[0247] La figura 7 muestra la medición de la unión por BLI de la IgG asociada al sensor al antígeno indicado, FIXa libre (Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT, E.U.A.) O FIXa-SM (por ejemplo, FIXa + EGR-CMK (Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT, E.U.A.)). La respuesta máxima de BLI (nm) para cada anticuerpo se representa gráficamente en el eje y.

[0248] Las figuras 8A-8E muestran la medición de la unión por BLI de la IgG asociada al sensor a los antígenos indicados (FIXa-SM, por ejemplo, FIXa+EGF-CMK y FIXa libre). La figura 8A muestra la medición de la unión para el anticuerpo BIIB-9-484 (VH: SEQ ID NO: 31; VL: SEQ ID NO: 221). La figura 8B muestra la medición de la unión del anticuerpo BIIB-9-440 (VH: SEQ ID NO: 19; VL: SEQ ID NO: 209). La figura 8C muestra la medición de la unión del anticuerpo BIIB-9-882 (VH: SEQ ID NO: 115; VL: SEQ ID NO: 301). La figura 8D muestra la medición de la unión del anticuerpo BIIB-9-460 (VH: SEQ ID NO: 23;

VL: SEQ ID NO: 213). La figura 8E muestra la medición de unión para el anticuerpo BIIB-9-433 (VH: SEQ ID NO: 127; VL: SEQ ID NO: 313). Los gráficos proporcionados muestran la respuesta BLI (nm) para asociación y disociación como una función del tiempo. La figura 8F representa la tabla de aparente afinidad monovalente (KD) a (i) FIXa libre o (ii) FIXa-SM (por ejemplo, FIXa+EGR-CMK) para cada uno de los anticuerpos enumerados (es decir, BIIB-9-484, BIIB- 9-440, BIIB-9-882, BIIB-9-460 y BIIB-9-433) según lo determinan los algoritmos de ajuste 1:1 provistos en el software ForteBio Data Analysis 9.0.

[0249] Las figuras 9A-9D muestran la medición de la unión por BLI de la IgG asociada al sensor listada al antígeno FIXn indicado (FIX no activable), FIXa libre o FXa-SM (por ejemplo, FIXa + EGR-CMK) (todos obtenidos de Haematologic Technologies), Inc., Essex Junction, VT, E.U.A.) En función del tiempo. La respuesta BLI máxima (nm) se proporciona en cada sensorgrama. La figura 9A muestra la medición de la unión para anticuerpos representativos en la Clase I (figura 3A), por ejemplo, el anticuerpo BIIB-9-484 y el anticuerpo BIIB-9-460 (VH: SEQ ID NO: 23; VL: SEQ ID NO: 213). La figura 9B muestra la medición de la unión para anticuerpos representativos en la Clase II (figura 3B), por ejemplo, el anticuerpo BIIB-9-416 (VH: SEQ ID NO: 93; VL: SEQ ID NO: 279) y el anticuerpo BIIB-9-885 (VH: SEQ ID NO: 97; VL: SEQ ID NO: 283). La figura 9C muestra la medición de la unión para un anticuerpo representativo en la Clase III (figura 3C), por ejemplo, el anticuerpo BIIB-9-1287 (VH: SEQ ID NO: 181, VL: SEQ ID NO: 367). La figura La Figura 9D muestra la medición de la unión para un anticuerpo representativo en la Clase IV (figura 3D), por ejemplo, el anticuerpo BIIB-9-397 (VH: SEQ ID NO: 183; VL: SEQ ID NO: 369).

[0250] La figura 10 muestra la tabla que enumera 95 anticuerpos descritos en el presente documento, además de su clase asignada basada en los perfiles de unión al antígeno según se determina mediante ensayos de unión a BLI. Los anticuerpos se

asignaron a clases si exhibían una diferencia de 0.1 o superior en la respuesta de BLI a un antígeno sobre otro usando los parámetros de ensayo definidos en los ejemplos. Los anticuerpos de clase I corresponden a los anticuerpos en la figura 3A. Los anticuerpos de clase II corresponden a los anticuerpos en la figura 3B. Los anticuerpos de clase III corresponden a los anticuerpos en la figura 3C. Los anticuerpos de clase IV corresponden a los anticuerpos en la figura 3D.

[0251] La figura 11 muestra la tabla que enumera la longitud de onda máxima (nm) de cada anticuerpo indicado, según se determina mediante el cribado de la propensión a la autointeracción por AC-SINS. Se establece un valor umbral de 540 nm basado en controles internos, con anticuerpos que superan el umbral sombreado en negro (lo que indica un potencial de auto interacción).

[0252] Las figuras 12A-12C son tablas que enumeran 94 anticuerpos descritos en el presente documento, descubiertos por el proceso de generación de anticuerpos. La línea germinal, la longitud de la CDR, las secuencias de aminoácidos de la CDR y las SEQ ID NO se proporcionan tanto para la VH como para la VL de cada uno de los 94 anticuerpos. Las secuencias de VH y VL completas para cada anticuerpo se presentan en la tabla 3. La figura 12A y figura 12B presenta anticuerpos que se unen preferentemente a FX zimógeno (por ejemplo, FX no activable) en comparación con factor de coagulación activado FX (FXa) (por ejemplo, FXa modificado covalentemente por EGR- o LTR-CMK (FXa-SM) (Clase V). La figura 12C presenta anticuerpos que se unen preferentemente al factor de coagulación FX activado (FXa) (por ejemplo, FXa modificado covalentemente por EGR- o LTR-CMK (FXa-SM) en comparación con FX zimógeno (por ejemplo, FX no activable) (Clase VI).

[0253] Las figuras 13A y 13B representan la medición de la unión por BLI de la IgG asociada al sensor al antígeno indicado, FX zimógeno o FXa-SM (por ejemplo, FXa + EGR-CMK). La respuesta máxima

de BLI (nm) para cada anticuerpo se representa gráficamente en el eje y.

[0254] La figura 14 muestra la tabla de aparente afinidad monovalente (KD) a zimógeno de FX en M para cada uno de los anticuerpos enumerados como se determina por los algoritmos de ajuste 1:1 proporcionados en el software ForteBio Data Analysis 9.0.

[0255] La figura 15 muestra la tabla que enumera la longitud de onda máxima (nm) de cada anticuerpo indicado como se determina mediante el cribado de la propensión a la autointeracción por AC-SINS. Se estableció un valor umbral de 540 nm basado en controles internos. Los anticuerpos que superan el umbral están sombreados en negro, lo que indica un potencial de auto interacción.

[0256] Las figuras 16A-16D muestran 202 anticuerpos biespecíficos identificados como que tienen la capacidad de reemplazar la función de tipo FVIIIa en un ensayo de generación de factor Xa cromogénico. Los 202 anticuerpos biespecíficos se separan en cuatro grupos y cuatro subfiguras correspondientes. La figura 16A muestra las velocidades de escisión del sustrato cromogénico FXa para el primer grupo de anticuerpos biespecíficos (1-51 de 202). La figura 16B muestra las velocidades de escisión del sustrato cromogénico FXa para el segundo grupo de anticuerpos biespecíficos (52-102 de 202). La figura 16C muestra las velocidades de escisión del sustrato cromogénico FXa para el tercer grupo de anticuerpos biespecíficos (103-152 de 202). La figura 16D muestra las velocidades de escisión del sustrato cromogénico FXa para el cuarto grupo de anticuerpos biespecíficos (153-202 de 202). En cada caso, la tasa basal media en ausencia de anticuerpo biespecífico se indica mediante la línea punteada.

[0257] La figura 17 representa las velocidades de escisión del sustrato cromogénico FXa para un subconjunto de anticuerpos biespecíficos en el formato IgG4. La tasa basal media en ausencia de

anticuerpo biespecífico está indicada por la línea punteada. La figura 18 ilustra la cinética de la escisión del sustrato cromogénico de FXa en presencia de tres anticuerpos biespecíficos representativos. En comparación con el control de referencia (en el que no se añadió anticuerpo a la mezcla de reacción), BIIB-9-484/BIIIB-12-915, BIIB-9-619/BIIB-12-925 y BIIB-9-578/BIIB-12-917 fueron capaces de aumentar la tasa de división del sustrato cromogénico FXa, como lo indica el aumento en la DO a lo largo del tiempo.

[0258] La figura 19 ilustra la capacidad de BIIB-9-484/BIIB-12-917, BIIB-9-484/BIIB-12-915, y BIIB-9-484/BIIB-12-1306 para reemplazar la función de FVIIIa en una -Estado de ensayo de coagulación en plasma deficiente en FVIII (como lo indica la disminución en el tiempo de coagulación). Se muestra el plasma deficiente en FVIII sin anticuerpo biespecífico para comparación.

[0259] La figura 20 muestra que la capacidad de un anticuerpo biespecífico, BIIB-9-484/BIIB-12-917, para reemplazar la función de FVIIIa en un ensayo de coagulación de una etapa en plasma deficiente en FVIII depende del formato biespecífico. El BIIB-9-484 homodimérico, el BIIB-12-917 homodimérico y una mezcla de los dos homodímeros no pudieron reemplazar la función de tipo FVIIIa. Se muestra el plasma deficiente en FVIII sin anticuerpo para comparación.

[0260] La figura 21 muestra el ensayo de unión de BLI para evaluar la unión conjunta de cada antígeno objetivo al anticuerpo biespecífico indicado usando biosensores de estreptavidina de inmersión y lectura. El sensorgrama traza la respuesta BLI (nm) como una función del tiempo, con cada etapa del experimento separada por una línea vertical negra. Un aumento en la respuesta en una etapa particular es indicativo de la carga de proteína.

[0261] La figura 22A enumera las secuencias de CDR de BIIB-9-484 y dos hijas de afinidad madurada, BIIB-9-1335 y BIIB-9-1336. Se proporciona un alineamiento de secuencia múltiple de formato CLUSTAL

por MAFFT (v7.205) de los segmentos VH de BIIB-9-484, BIIB-9-1335, BIIB-9-1336. El grado de conservación de aminoácidos indica arriba de la alineación ("*" = idéntico; ":" = fuertemente conservado; "." = mal conservado), así como las barras debajo de la alineación. Las CDR VH y VL están subrayadas. La secuencia antes de VH-CDR1 es región de marco (FR) 1; la secuencia después de VH-CDR1 y antes de VH-CDR2 es FR2; la secuencia después de VH-CDR2 y antes de VH-CDR3 es FR3; y la secuencia después de VH-CDR3 es FR4. La secuencia antes de VL-CDR1 es región de marco (FR) 1; la secuencia después de VL-CDR1 y antes de VL-CDR2 es FR2; la secuencia después de VL-CDR2 y antes de VL-CDR3 es FR3; y la secuencia después de VL-CDR3 es FR4. Las figuras 22B-22D muestran el perfil de unión BLI de FIXa libre a BIIB-9-484, BIIB-9-1335 y BIIB-9-1336, respectivamente.

[0262] La figura 23 muestra que el aumento de la afinidad del brazo anti-FIXa en el contexto de un anticuerpo biespecífico con actividad de tipo FVIIIa da como resultado una actividad mayor en un ensayo de coagulación de una etapa. Un ejemplo de esto se ilustra en el gráfico anterior, en el que los anticuerpos biespecíficos con brazos de alta afinidad anti-FIXa (BIIB-9-1335/BIIB-12-917 y BIIB-9-1336/BIIB-12-917) muestran una mayor disminución en el tiempo de coagulación en comparación con el anticuerpo biespecífico con un brazo anti-FIXa de menor afinidad (BIIB-9-484/BIIB-12-917).

[0263] La figura 24A muestra la afinidad de unión de secuencia anticuerpo biespecífico idéntico emicizumab (ACE910) ("emicizumab biosimilar") a FIX zimógeno, FIX activado, FX zimógeno y FX activado (es decir, 1 µM, 1 µM, 1 µM, y 1 µM, respectivamente). La figura 24B muestra la afinidad de unión de una molécula biespecífica (BS-027125) a zimógeno de FIX, FIX activado, zimógeno de FX y FX activado (es decir, 8 nM, 2 nM, 20 nM, y no detectado, respectivamente).

[0264] La figura 25 muestra el tiempo de coagulación (seg.) de FVIII (triángulo invertido), homodímero BS-025 FIXa (diamante grande),

homodímero BS-027 FX (diamante pequeño), BS-027025 mezcla de homodímero (triángulo) y BS-027025 biespecífico (cuadrado) sobre varias concentraciones (IU/mL o µM).

[0265] La figura 26 muestra la actividad de FVIII (% equivalente de FVIII) por BS-027125 (cuadrado), homodímero FIXa BS-027125 (triángulo) y homodímero de FX BS-027125 (círculo). La actividad de FVIII se midió por ensayo de coagulación en una etapa.

[0266] La figura 27 muestra la generación de FXa nM por rFVIII (círculo grande), BS-027125 (cuadrado), homodímero FIXa BS-027125 (triángulo), homodímero FX BS-027125 (triángulo invertido) y BS-027125 (no PL) (círculo pequeño) medido por ensayo de generación de factor Xa cromogénico (FXa).

[0267] La figura 28A muestra los resultados del ensayo de generación de trombina de BS-027125. El panel izquierdo muestra el tiempo de retraso (min), y el panel derecho muestra el pico.

[0268] La figura 28B muestra la cantidad de trombina generada por rFVIII (panel izquierdo) y BS-027125 (panel derecho).

[0269] La figura 29 muestra nM FXa generado en presencia de rFVIII, emicizumab biosimilar o BS-027125 con PC/PS (80%/20%) o PC/PE/PS (40%/40%/20%) vesículas de fosfolípidos (superior paneles) y el doble cambio en la actividad contribuida por PC/PE/PS sobre PC/PS vesículas de fosfolípidos (paneles inferiores).

[0270] La figura 30 muestra los resultados del ensayo de generación de trombina en PC/PE/PS fosfolípidos en presencia de rFVIII, emicizumab biosimilar, y BS-027125. Los paneles superiores muestran el tiempo de retraso (min); los paneles centrales muestran el pico de trombina (nM); y los paneles inferiores muestran el potencial de trombina endógeno (ETP) (nM*min).

[0271] Las figuras 31A, 31B, 31C y 31D muestran el agrupamiento de epítopos de 47 anticuerpos diferentes anti-FIXa uno contra el otro como se determina mediante interferometría de biocapa.

La figura 31A y figura 31B muestra los perfiles de Octet para aglutinantes competitivos y no competitivos, respectivamente. La figura 31C resume las interacciones 47x47 analizadas y si los pares de anticuerpos dan como resultado un enlace competitivo o no competitivo. Los cuadrados grises oscuros indican pares de anticuerpos que se bloquean transversalmente, lo que indica que caen en el mismo contenedor. Los cuadrados grises medianos indican pares de anticuerpos que no tienen bloqueo cruzado, lo que indica que caen en compartimentos diferentes. Los cuadrados blancos indican conflictos unidireccionales y los cuadrados grises claros indican anticuerpos para los cuales no se pudieron analizar los datos. La figura 31D muestra el análisis de nodo de la red de agrupación determinada en la figura 31C. Cuanto más cerca estén dos anticuerpos en este mapa, más similares serán sus perfiles de envasado.

[0272] La figura 32A muestra el perfil de unión de BIIB-9-484 a FIXa en presencia y ausencia de calcio usando interferometría de biocapa. La línea punteada indica el final de la fase de asociación y el inicio de la fase de disociación.

[0273] La figura 32B muestra el perfil de unión de BIIB-9-1336 a FIXa en presencia y ausencia de calcio usando interferometría de biocapa. La línea punteada indica el final de la fase de asociación y el inicio de la fase de disociación.

[0274] La figura 33A muestra la tasa de escisión del sustrato por FIXa (250 nM) solo o en presencia de concentraciones crecientes de dos anticuerpos anti-FIXa diferentes (BIIB-9-1336 y BIIB-9-579) o un control de anticuerpo anti-FX (BIIB -12-917). BIIB-9-1336 se probó como un anticuerpo bivalente homodimérico ("BIIB-9-1336"), como un anticuerpo armado ("BIIB-9-1336 one-armed") y en una configuración biespecífica con BIIB-12- 917 ("BIIB-9-1336/BIIB-12-917"). La velocidad de escisión del sustrato se expresa en mOD/minuto y las cantidades crecientes de anticuerpo se expresan en términos de la

concentración (nM) del complejo FIXa-Ab.

[0275] La figura 33B muestra el aumento en el pliegue de la actividad amidolítica de FIXa que se observa para 500 nM de FIXa en presencia de un panel de anticuerpos BIIB-9-484, BIIB-9-1336, BIIB-9-619 y BIIB-9-578.

[0276] La figura 33C muestra la tasa de escisión del sustrato por FIXa a través de concentraciones variables de sustrato en presencia o ausencia de cantidades saturantes de BIIB-9-1336.

[0277] La figura 33D muestra el KM y V_{max} para FIXa en presencia y ausencia de BIIB-9-1336.

[0278] La figura 34A y figura 34B muestran la tasa de inhibición de ATIII de FIXa en presencia o ausencia de anticuerpos anti-FIXa. La figura 34A muestra la apariencia de una banda a 75 kDa correspondiente al complejo ATIII-FIXa. La velocidad de formación del complejo es indicativa de la inhibición de ATIII de FIXa y se incrementa en presencia de BIIB-9-1335 y BIIB-9-1336. La figura 34B muestra la intensidad de banda de la formación del complejo ATIII-FIXa cuantificada y graficada en diferentes puntos de tiempo.

[0279] La figura 35 es una representación de dibujos animados de la estructura cristalina de la región Fab de BIIB-9-1336 en complejo con el dominio de EGF2 y serina proteasa de FIXa mostrada en dos orientaciones.

[0280] La figura 36 muestra el dominio de serina proteasa de FIXa en representación de superficie con los epítopos de BIIB-9-1336 (epítopo 1336) y FVIIIa (epítopo de FVIIIa) mapeados en la superficie. El epítopo BIIB-9-1336 en FIXa y el epítopo FVIIIa en FIXa están coloreados en negro. Los residuos compartidos entre los dos epítopos se describen en blanco.

[0281] La figura 37 enumera los residuos aminoácidos específicos en la cadena pesada de FIXa que constituyen los epítopos BIIB-9-1336 y FVIIIa y corresponden a los residuos resaltados en la

figura 36. Los restos compartidos entre los dos epítopes se muestran subrayados y en negrita. Los residuos mostrados entre paréntesis no se muestran en la figura 36 ya que no están de acuerdo en los informes publicados. La numeración de los residuos de aminoácidos se basa en la numeración de quimotripsinógeno. BIIB-9-1336 también contacta con un residuo en la cadena ligera de FIXa y se indica con un asterisco. Los contactos de cadena ligera para FVIIIa no están en la lista.

[0282] La figura 38A muestra la unión de BIIB-12-917 a un panel de variantes de FX incluyendo zimógeno de Factor X salvaje, FX activado de tipo salvaje, FX activado que conserva el péptido de activación, zimógeno FX que carece del péptido de activación, y una construcción FIX quimérica en la que el péptido de activación de FIX ha sido reemplazado por el péptido de activación de FX, mediante interferometría de biocapa. La línea punteada indica el final de la fase de asociación y el inicio de la fase de disociación.

[0283] La figura 38B muestra representaciones de dibujos animados de cada una de las variantes de FX mencionadas anteriormente. Los signos + y - indican si BIIB-12-917 se une. Estos datos muestran que el epítopo de BIIB-12-917 está en la región del péptido de activación de FX.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0284] La presente descripción proporciona anticuerpos que se unen preferentemente a formas específicas de factores de coagulación. En particular, la descripción proporciona anticuerpos y porción de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a FIX (por ejemplo, anticuerpos y porción de unión al antígeno del mismo que se unen preferentemente al factor IX activado (FIXa) en presencia de FIXa y zimógeno de factor IX (FIXz)). La descripción también proporciona anticuerpos y porciones de unión al antígeno de los

mismos que se unen específicamente y de manera preferente a FX (FX zimógeno (FXz)) en presencia de FXz y FXa.

[0285] También se proporcionan moléculas biespecíficas (por ejemplo, anticuerpos) que comprenden uno cualquiera de anticuerpos anti-FIX o porciones de unión al antígeno del mismo descritas aquí y uno cualquiera de anticuerpos anti-FX o porciones de unión al antígeno del mismo descritas aquí. Estos anticuerpos biespecíficos pueden unirse simultáneamente a FIX y FX e imitar la función del factor de coagulación VIIIa.

[0286] La presente descripción también proporciona, por ejemplo, composiciones que comprenden las moléculas de unión, por ejemplo, anticuerpos, descritos en el presente documento (por ejemplo, Composiciones farmacéuticas o de diagnóstico), ácidos nucleicos y vectores que codifican las moléculas de unión descritas aquí, células que comprenden ácidos nucleicos que codifican la moléculas de unión descritas en el presente documento, métodos de preparación, métodos de tratamiento y diagnóstico, inmunoconjugados y kits.

[0287] Los títulos proporcionados en este documento no son limitaciones de los diversos aspectos o aspectos de la descripción, que se pueden definir por referencia a la especificación como un todo. En consecuencia, los términos definidos inmediatamente a continuación se definen más completamente por referencia a la especificación en su totalidad. Antes de describir la presente invención en detalle, debe entenderse que esta invención no se limita a composiciones específicas o etapas de proceso, ya que puede variar.

I. Definiciones

[0288] Para que la presente descripción pueda entenderse más fácilmente, primero se definen ciertos términos. Tal como se utiliza en esta solicitud, salvo que se indique expresamente lo contrario en el presente, cada uno de los siguientes términos tendrá el

significado que se establece a continuación. Se establecen definiciones adicionales en toda la solicitud.

[0289] La invención incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente, se emplea en, o es relevante para un producto o proceso dado. La invención incluye modalidades en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, empleados en, o son relevantes para un producto o proceso dado.

[0290] En esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Los términos "un" (o "una"), así como los términos "uno o más" y "al menos uno" se pueden usar indistintamente en este documento. En ciertos aspectos, el término "un" o "una" significa "único". En otros aspectos, el término "un" o "una" incluye "dos o más" o "múltiple".

[0291] Además, "y/o" cuando se usa en este documento debe tomarse como una descripción específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin el otro. Por lo tanto, el término "y/o" como se usa en una frase como "A y/o B" en este documento está destinado a incluir "A y B", "A o B", "A" (solo) y "B" (solo). Del mismo modo, el término "y/o" como se usa en una frase tal como "A, B y/o C" pretende abarcar cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo). A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que se refiere esta descripción. Por ejemplo, el Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2a ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3a ed., 1999, Academic Press; and the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular

Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, proporcionan una habilidad con un diccionario general de muchos de los términos utilizados en esta descripción.

[0292] Dondequiera que se describan aquí aspectos con el lenguaje "que comprende", también se proporcionan aspectos análogos descritos en términos de "que consiste en" y/o "que consisten esencialmente en".

[0293] Las unidades, prefijos y símbolos se indican en su forma aceptada de Système International de Unites (SI). Los rangos numéricos incluyen los números que definen el rango. Cuando se enumera un rango de valores, debe entenderse que cada valor entero intermedio, y cada fracción del mismo, entre los límites superior e inferior citados de ese intervalo también se describe específicamente, junto con cada subintervalo entre dichos valores. Los límites superior e inferior de cualquier rango se pueden incluir o excluir de forma independiente del intervalo, y cada intervalo en el que se incluye uno, ninguno o ambos límites también está incluido dentro de la invención. Cuando se cita explícitamente un valor, debe entenderse que los valores que son aproximadamente la misma cantidad o cantidad que el valor indicado están también dentro del alcance de la invención. Cuando se describe una combinación, cada subcombinación de los elementos de esa combinación también se describe específicamente y está dentro del alcance de la invención. Por el contrario, cuando se describen individualmente diferentes elementos o grupos de elementos, también se describen combinaciones de los mismos. Cuando se describe cualquier elemento de una invención que tiene una pluralidad de alternativas, se describen también ejemplos de esa invención en la que cada alternativa se excluye individualmente o en combinación con las otras alternativas; más de un elemento de una invención puede tener tales exclusiones, y todas las combinaciones de elementos que tienen tales exclusiones se describen aquí.

[0294] Los nucleótidos se denominan por sus códigos de una sola letra comúnmente aceptados. A menos que se indique lo contrario, los ácidos nucleicos se escriben de izquierda a derecha en una orientación de 5' a 3'. Los nucleótidos se denominan aquí por sus símbolos de una letra comúnmente conocidos recomendados por la Comisión de Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB. Por consiguiente, A representa adenina, C representa citosina, G representa guanina, T representa timina, U representa uracilo.

[0295] Se hace referencia a los aminoácidos en este documento por sus símbolos de tres letras comúnmente conocidos o por los símbolos de una letra recomendados por la Comisión de Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB. A menos que se indique lo contrario, las secuencias de aminoácidos se escriben de izquierda a derecha en la orientación de amino a carboxi.

[0296] *Aproximadamente*: El término "aproximadamente" como se usa en conexión con un valor numérico en toda la especificación y las reivindicaciones denota un intervalo de precisión, familiar y aceptable para un experto en la materia. En general, dicho intervalo de precisión es ±10%.

[0297] Cuando se proporcionan intervalos, se incluyen los puntos finales. Además, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico o subintervalo dentro de los intervalos indicados en diferentes modalidades de la invención, hasta el décimo la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0298] *Administrado en combinación*: como se usa en este documento, el término "administrado en combinación", "administración combinada" o "terapia de combinación" significa que dos o más agentes, por ejemplo, una molécula de unión descrita aquí, y un segundo agente,

se administran a un sujeto al mismo tiempo o dentro de un intervalo tal que puede haber una superposición de un efecto de cada agente sobre el paciente. En algunas modalidades, se administran dentro de aproximadamente 60, 30, 15, 10, 5 o 1 minuto el uno del otro. En algunas modalidades, las administraciones de los agentes están espaciadas suficientemente cerca unas de otras de manera que se consigue un efecto combinatorio (por ejemplo, un efecto sinérgico).

[0299] *Afinidad*: el término "afinidad" se refiere al grado en que una molécula de unión, por ejemplo, un anticuerpo, se une a un antígeno para desplazar el equilibrio del antígeno y la molécula de unión hacia la presencia de un complejo formado por su unión. Por lo tanto, cuando un antígeno y una molécula de unión se combinan en una concentración relativamente igual, una molécula de unión de alta afinidad se unirá al antígeno disponible para desplazar el equilibrio hacia una alta concentración del complejo resultante. Las moléculas de unión, por ejemplo, anticuerpos, o fragmentos de unión al antígeno, variantes o derivados de los mismos de la presente descripción también se pueden describir o especificar en términos de su afinidad de unión a un antígeno. La afinidad de la molécula de unión, por ejemplo, un anticuerpo, por un antígeno puede determinarse experimentalmente usando cualquier método adecuado. (Véase, por ejemplo, Berzofsky et al., "Antibody-Antigen Interactions," In Fundamental Immunology, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, N.Y. (1984); Kuby, Janis Immunology, W. H. Freeman and Company: New York, N.Y. (1992) y los métodos descritos en este documento).

[0300] La afinidad medida de una interacción particular de molécula de unión-antígeno puede variar si se mide bajo diferentes condiciones (por ejemplo, concentración de sal, pH). Por lo tanto, las mediciones de afinidad y otros parámetros de unión al antígeno (por ejemplo, KD, Ka, Kd) se realizan preferiblemente con soluciones estandarizadas de molécula de unión y antígeno, y un regulador de pH

estandarizado.

[0301] La "alta afinidad" por una molécula de unión, por ejemplo, un anticuerpo, se refiere a una constante de asociación de equilibrio (K_{aff}) de al menos aproximadamente $1x10^7$ litros/mol, o al menos aproximadamente $1x10^8$ litros/mol, o al menos aproximadamente 1×10^9 litros/mol, o al menos aproximadamente 1×10^{10} litros/mol, o al menos aproximadamente 1×10^{11} litros/mol, o al menos aproximadamente 1×10^{12} litros/mol, o al menos aproximadamente 1×10^{13} litros/mol, o al menos aproximadamente 1×10^{14} litros/mol o más. La unión de "alta afinidad" puede variar para los isotipos de anticuerpos.

[0302] K_D, la constante de disociación de equilibrio, es un término que también se usa para describir la afinidad de anticuerpos y es el inverso de K_{aff}. K_D se obtiene de la relación de k_d a k_a (es decir, k_d/k_a) y se expresa como una concentración molar (M). Los valores de K_D para anticuerpos se pueden determinar usando métodos bien establecidos en la técnica. Los métodos disponibles para determinar la K_D de un anticuerpo incluyen un ensayo de Interferometría Bio-Layer (BLI), resonancia de plasmón superficial, un sistema biosensor tal como un sistema BIACORE® o citometría de flujo y análisis Scatchard. Si se usa K_D, el término "alta afinidad" para un anticuerpo se refiere a una constante de disociación de equilibrio (K_D) de menos de aproximadamente 1×10^{-7} M, o menos de aproximadamente 1×10^{-8} M, o menos de aproximadamente 1×10^{-9} M, o menos de aproximadamente 1×10^{-10} M, o menos de aproximadamente 1×10^{-11} M, o menos de aproximadamente 1×10^{-12} M, o menos de aproximadamente 1×10^{13} M, menos de aproximadamente 1×10^{-14} M, o inferior.

[0303] *Sustitución de aminoácidos*: el término "sustitución de aminoácidos" se refiere a reemplazar un resto de aminoácido presente en una secuencia principal o de referencia (por ejemplo, una secuencia de tipo salvaje) con otro resto de aminoácido. Un

aminoácido puede estar sustituido en una secuencia principal o de referencia (por ejemplo, una secuencia polipeptídica de tipo salvaje), por ejemplo, a través de la síntesis de péptidos químicos o a través de métodos recombinantes conocidos en la técnica. Por consiguiente, una referencia a una "sustitución en la posición X" se refiere a la sustitución de un aminoácido presente en la posición X con un residuo de aminoácido alternativo. En algunos aspectos, los patrones de sustitución se pueden describir de acuerdo con el esquema AnY, en donde A es el código de una sola letra que corresponde al aminoácido presente natural o originalmente en la posición n, e Y es el residuo de aminoácido en sustitución. En otros aspectos, los patrones de sustitución pueden describirse de acuerdo con el esquema An (YZ), donde A es el código de una sola letra que corresponde al residuo de aminoácido que sustituye el aminoácido natural u originalmente presente en la posición n, y Y y Z son alternativas de sustitución residuos de aminoácidos que pueden reemplazar a A.

[0304] En el contexto de la presente descripción, las sustituciones (incluso cuando se denominan sustitución de aminoácidos) se llevan a cabo a nivel de ácido nucleico, es decir, sustituyendo un residuo de aminoácido por un residuo de aminoácido alternativo se realiza sustituyendo el codón que codifica el primer aminoácido con un codón que codifica el segundo aminoácido.

[0305] *Afinidad madurada*: el término "afinidad madurada" se refiere a una molécula de unión, por ejemplo, un anticuerpo, que ha experimentado maduración por afinidad, un proceso mediante el cual se producen moléculas de unión, por ejemplo, anticuerpos, con afinidad incrementada por un antígeno objetivo. Por lo tanto, un anticuerpo madurado por afinidad es un anticuerpo con una o más alteraciones en una o más CDR del mismo que da como resultado una mejora en la afinidad del anticuerpo por el antígeno, en comparación con un anticuerpo parental que no posee esas alteraciones. Los anticuerpos

de afinidad madurados ejemplares tendrán afinidades nanomolares o incluso picomolares para el antígeno objetivo.

[0306] Se pueden emplear cualquiera o más métodos para preparar y/o usar bibliotecas de maduración de afinidad disponibles en la técnica con el fin de generar anticuerpos madurados por afinidad de acuerdo con diversas modalidades de la invención descrita en el presente documento. Los métodos de maduración de afinidad ejemplares incluyen mutagénesis aleatoria, pases de mutaciones bacterianas mutantes, mutagénesis dirigida a sitios, focalización de puntos mutacionales, mutagénesis parsimoniosa, barajado de anticuerpos, barajado de cadenas ligeras, barajado de cadenas pesadas, mutagénesis de CDR1 y/o CDR1, y métodos de producción y uso de afinidad las bibliotecas de maduración susceptibles de implementar métodos y usos de acuerdo con diversas modalidades de la invención descrita en este documento, incluyen, por ejemplo, las descritas en: Prassler et al. (2009); Immunotherapy, vol. 1 (4), págs. 571-583; Sheedy et al. (2007), Biotechnol. Adv., Vol. 25 (4), pp. 333-352; WO2012/009568; WO2009/036379; WO2010/105256; US2002/0177170; WO2003/074679, todas las cuales son incorporadas aquí por referencia en su totalidad. Marks et al. (1992) BioTechnology 10: 779-783 describe la maduración de la afinidad mediante el barajado de dominios de VH y VL. La mutagénesis aleatoria de residuos de CDR y/o marco está descrita por Barbas et al. (1994) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813; Schier et al. (1995) Gene 169:147-155; Yelton et al. (1995) J. Immunol. 155:1994-2004; Jackson et al. (1995) J. Immunol. 154(7):3310-9; y Hawkins et al. (1992) J. Mol. Biol. 226: 889-896. La mutación en posiciones de mutagénesis selectiva, posiciones de contacto o de hipermutación, con un residuo de aminoácido potenciador de la actividad se describe en la Patente de Estados Unidos No. 6,914,128.

[0307] *Animal*: como se usa en este documento, el término

"animal" se refiere a cualquier miembro del reino animal. En algunas modalidades, "animal" se refiere a humanos en cualquier etapa de desarrollo. En algunas modalidades, "animal" se refiere a animales no humanos en cualquier etapa de desarrollo. En ciertas modalidades, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, un ganado, un primate o un cerdo). En algunas modalidades, los animales incluyen, pero no se limitan a, mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces y gusanos. En algunas modalidades, el animal es un animal transgénico, un animal genéticamente modificado o un clon.

[0308] *Anticuerpo*: los términos "anticuerpo" e "inmunoglobulina" (abreviadamente "Ig") se usan indistintamente en este documento y se refieren a una molécula que comprende al menos un dominio de inmunoglobulina que se une específicamente, o es inmunológicamente reactivo con, un antígeno particular. El término incluye anticuerpos completos y cualquier porción de unión al antígeno o cadenas únicas de los mismos y combinaciones de los mismos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos).

[0309] Un anticuerpo típico comprende al menos dos cadenas pesadas ("HC") y dos cadenas ligeras ("L") interconectadas por enlaces disulfuro.

[0310] Cada "cadena pesada" está compuesta de una "región variable de cadena pesada" (abreviada en este documento como "VH") y una "región constante de cadena pesada" (abreviada en este documento como "CH"). La región constante de la cadena pesada en un anticuerpo no modificado está compuesta por tres dominios constantes, CH1, CH2 y CH3.

[0311] Cada "cadena ligera" está compuesta por una "región variable de cadena ligera" (abreviada en este documento como "VL") y una "región constante de cadena ligera". La región constante de cadena ligera en un anticuerpo no modificado está compuesta por un

dominio constante, "CL". Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas Regiones determinantes de complementariedad ("CDR"), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas "regiones marco" ("FW").

[0312] Cada VH y VL está compuesto de tres CDR y cuatro FW, dispuestos desde el extremo amino al extremo carboxi en el siguiente orden: FW1, CDR1, FW2, CDR2, FW3, CDR3, FW4. La presente descripción presenta secuencias VH y VL así como las subsecuencias correspondientes a CDR1, CDR2 y CDR3. Por consiguiente, una persona experta en la técnica entenderá que las secuencias de FW1, FW2, FW3 y FW4 se describen por igual. Para un VH particular, FW1 es la subsecuencia entre el extremo N-terminal de VH y el extremo N-terminal de VH-CDR1, FW2 es la subsecuencia entre el extremo C-terminal de VH-CDR1 y el extremo N-terminal de VH-CDR2, FW3 es la subsecuencia entre el extremo C-terminal de VH-CDR2 y el extremo N-terminal de VH-CDR3, y FW4 es la subsecuencia entre el extremo C-terminal de VH-CDR3 y el extremo C-terminal de VH. De manera similar, para una VL particular, FW1 es la subsecuencia entre el extremo N-terminal de la VL y el extremo N-terminal de VL-CDR1, FW2 es la subsecuencia entre la C-terminal de VL-CDR1 y la N-terminal de VL-CDR2, FW3 es la subsecuencia entre el C-terminal de VL-CDR2 y el N-terminal de VL-CDR3, y FW4 es la subsecuencia entre el C-terminal de VL-CDR3 y el C-terminal de la VL.

[0313] Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a tejidos o factores del huésped, que incluyen diversas células del sistema inmune (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema de complemento clásico. Los ejemplos de anticuerpos de la presente descripción incluyen anticuerpos típicos, scFvs y combinaciones de los mismos cuando, por

ejemplo, un scFv está unido covalentemente (por ejemplo, a través de enlaces peptídicos o a través de un enlazador químico) al extremo N de la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo típico, o intercalada en la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo típico.

[0314] Como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo" abarca anticuerpos policlonales intactos, anticuerpos monoclonales intactos, fragmentos de anticuerpos (tales como fragmentos Fab, Fab', F(ab')2 y Fv), fragmento variable de cadena única (scFv), scFvs estabilizados con disulfuro, anticuerpos multiespecíficos tales como anticuerpos biespecíficos generados a partir de al menos dos anticuerpos intactos y/o porciones de unión al antígeno de los mismos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos, proteínas de fusión que comprenden una porción de antígeno de determinación de un anticuerpo y cualquier otro molécula de inmunoglobulina que comprende un sitio de reconocimiento de antígeno siempre que los anticuerpos exhiban la actividad biológica deseada.

[0315] Un anticuerpo puede ser de cualquiera de las cinco clases principales (isotipos) de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, o subclases de las mismas (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2), basado en la identidad de sus dominios constantes de cadena pesada conocidos como alfa, delta, épsilon, gamma y mu, respectivamente. Las diferentes clases de inmunoglobulinas tienen estructuras de subunidades diferentes y bien conocidas y configuraciones tridimensionales. Los anticuerpos pueden estar desnudos o conjugados con otras moléculas tales como agentes terapéuticos o agentes de diagnóstico para formar inmunoconjugados.

[0316] Hay al menos dos técnicas para determinar CDR: (1) un enfoque basado en la variabilidad de la secuencia de especies cruzadas (es decir, Kabat et al. Sequences of Proteins of

Immunological Interest, (5a ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.)); y (2) un enfoque basado en estudios cristalográficos de complejos antígeno-anticuerpo (Al-lazikani y otros (1997) J. Molec. Biol. 273: 927-948)). Además, a veces se usan combinaciones de estos dos enfoques en la técnica para determinar las CDR. El sistema de numeración de Kabat se usa generalmente cuando se refiere a un residuo en el dominio variable (aproximadamente los residuos 1-107 de la cadena ligera y los residuos 1-113 de la cadena pesada) (por ejemplo, Kabat et al., Sequences of Immunological Interest, 5a Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)).

[0317] Las frases "numeración de posición de aminoácido como en Kabat", "posición de Kabat" y sus variantes gramaticales se refieren al sistema de numeración utilizado para dominios variables de cadena pesada o dominios variables de cadena ligera de la compilación de anticuerpos en Kabat et al. , Secuencias de proteínas de interés inmunológico, 5ª ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991). Usando este sistema de numeración, la secuencia de aminoácidos lineal real puede contener menos o aminoácidos adicionales correspondientes a un acortamiento o inserción en un FW o CDR del dominio variable. Por ejemplo, un dominio variable de cadena pesada puede incluir un único inserto de aminoácido (residuo 52a según Kabat) después del residuo 52 de H2 y residuos insertados (por ejemplo, residuos 82a, 82b y 82c, etc. según Kabat) después de cadena pesada Residuo de FW 82. Véase la tabla 1.

TABLA 1

Bucle	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..34
		(Numeración Kabat)	
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32
		(Numeración Chothia)	
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

[0318] La numeración de residuos de Kabat puede determinarse para un anticuerpo dado por alineamiento en regiones de homología de la secuencia del anticuerpo con una secuencia numerada de Kabat "estándar". Chothia se refiere en cambio a la ubicación de los bucles estructurales (Chothia y Lesk, J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987)). El final del ciclo Chothia CDR-H1 cuando se numera utilizando la convención de numeración Kabat varía entre H32 y H34 según la longitud del ciclo (esto es porque el esquema de numeración de Kabat coloca las inserciones en H35A y H35B; si ni 35A ni 35B son presente, el bucle termina en 32; si solo está presente 35A, el bucle finaliza en 33; si están presentes tanto 35A como 35B, el bucle finaliza en 34). Las regiones hipervariables de AbM representan un compromiso entre las CDR de Kabat y los bucles estructurales de Chothia, y son utilizadas por el software de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular.

[0319] IMGT (ImMunoGeneics) también proporciona un sistema de numeración para las regiones variables de inmunoglobulina, que incluyen las CDR. Ver, por ejemplo, Lefranc, M.P. et al., Dev. Comp.

Immunol. 27:55-77 (2003), que se incorpora aquí como referencia. El sistema de numeración IMGT se basó en un alineamiento de más de 5,000 secuencias, datos estructurales y la caracterización de bucles hipervariables y permite la fácil comparación de las regiones variables y CDR para todas las especies. Según el esquema de numeración IMGT VH-CDR1 está en las posiciones 26 a 35, VH-CDR2 está en las posiciones 51 a 57, VH-CDR3 está en las posiciones 93 a 102, VL-CDR1 está en las posiciones 27 a 32, VL-CDR2 es en las posiciones 50 a 52, y VL-CDR3 está en las posiciones 89 a 97.

[0320] Para todas las posiciones de aminoácidos de la región constante de la cadena pesada discutidas en la presente invención, la numeración es de acuerdo con el índice de la UE descrito por primera vez en Edelman et al., 1969, Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A. 63(1): 78-85, que describe la secuencia de aminoácidos de la proteína UE del mieloma, que es la primera secuencia humana de lgG1. El índice de UE de Edelman et al. también se expone en Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5a Ed., Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda. Por lo tanto, las frases "Indice UE como se establece en Kabat" o "Índice UE de Kabat" y "posición ... según el índice UE como se establece en Kabat", y sus variantes gramaticales se refieren al sistema de numeración de residuos basado en el humano lgG1 EUanticuerpo de Edelman et al. como se establece en Kabat 1991.

[0321] El sistema de numeración utilizado para los dominios variables (cadena pesada y cadena ligera) y la secuencia de aminoácidos de la región constante de la cadena ligera es el expuesto en Kabat 1991.

[0322] Como se usa en el presente documento, la región Fc incluye los polipéptidos que comprenden la región constante de un anticuerpo que excluye el primer dominio de inmunoglobulina de la región constante. Así, Fc se refiere a los dos últimos dominios de

inmunoglobulina de región constante de IgA, IgD e IgG, y los últimos tres dominios de inmunoglobulina de región constante de IgE e IgM, y la bisagra N-terminal de bisagra a estos dominios. Para IgA e IgM, Fc puede incluir la cadena J. Para IgG, Fc comprende los dominios de inmunoglobulina Cgamma2 y Cgamma3 (Cγ2 y Cγ3) y la bisagra entre Cgamma1 (Cγ1) y Cgamma2 (Cγ2).

[0323] Aunque los límites de la región Fc pueden variar, la región Fc de la cadena pesada de IgG humana se define habitualmente que comprende los residuos C226 o P230 a su extremo carboxilo, en donde la numeración está de acuerdo con el índice UE tal como se establece en Kabat. Fc puede referirse a esta región en aislamiento, o esta región en el contexto de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o proteína de fusión Fc.

[0324] Se han observado polimorfismos en varias posiciones diferentes dentro de las regiones constantes de anticuerpo (por ejemplo, posiciones Fc, que incluyen, pero no se limitan a, las posiciones 270, 272, 312, 315, 356 y 358 numeradas según el índice de la UE tal como se establece en Kabat), y por lo tanto, pueden existir ligeras diferencias entre la secuencia presentada y las secuencias en la técnica anterior. Las formas polimórficas de inmunoglobulinas humanas se han caracterizado bien. En la actualidad, se conocen alotipos de 18 Gm: G1m (1, 2, 3, 17) o G1m (a, x, f, z), G2m (23) o G2m (n), G3m (5, 6, 10, 11 , 13, 14, 15, 16, 21, 24, 26, 27, 28) o G3m (b1, c3, b3, b0, b3, b4, s, t, g1, c5, u, v, g5). Ver Lefranc, et al., The human IgG subclasses: molecular analysis of structure, function and regulation. Pergamon, Oxford, pp. 43-78 (1990); Lefranc et al. (1979) Hum. Genet.: 50, 199-211. Se contempla específicamente que los anticuerpos de la presente invención pueden incorporar cualquier alotipo, isoalotipo o haplotipo de cualquier gen de inmunoglobulina, y no están limitados al alotipo, isoalotipo o haplotipo de las secuencias proporcionadas en este documento.

[0325] *Sitio de unión a anticuerpo*: el término "sitio de unión a anticuerpo" se refiere a una región en el antígeno (por ejemplo, FIXa o FXz) que comprende un sitio continuo o discontinuo (es decir, un epítopo) al que se une específicamente un anticuerpo complementario. Por lo tanto, el sitio de unión del anticuerpo puede contener áreas adicionales en el antígeno que están más allá del epítopo y que pueden determinar propiedades tales como afinidad de unión y/o estabilidad, o afectar propiedades tales como la actividad enzimática del antígeno o la dimerización. Por consiguiente, incluso si dos anticuerpos se unen al mismo epítopo dentro de un antígeno, si las moléculas de anticuerpo establecen contactos intermoleculares distintos con aminoácidos fuera del epítopo, se considera que tales anticuerpos se unen a sitios de unión de anticuerpo distintos.

[0326] *Porción de unión al antígeno*: como se usa en el presente documento, la expresión "porción de unión al antígeno" puede usarse indistintamente con "fragmento de unión al antígeno" y se refiere a una porción de un anticuerpo intacto capaz de unirse específicamente al mismo epítopo que el anticuerpo intacto. En particular, se refiere a una porción o porciones de un anticuerpo intacto que comprende una o más CDR de un anticuerpo intacto. Se sabe en la técnica que la función de unión al antígeno de un anticuerpo puede realizarse mediante fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen, pero sin limitación, fragmentos Fab, Fab', F(ab')2 y Fv, anticuerpos lineales, anticuerpos de cadena sencillas y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos.

[0327] *Molécula de unión al antígeno*: Los términos "molécula de unión al antígeno" y "molécula de unión" se usan intercambiables en la presente descripción y abarcan anticuerpos como se definen aquí, así como otras entidades moleculares que comprenden al menos una de las CDR de los anticuerpos descritos aquí que son capaz de unirse a

los mismos epítopes. Por ejemplo, el término incluye imitaciones de anticuerpos basadas en el armazón del dominio de fibronectina tipo III (monocuerpos), otros sistemas de andamiaje (por ejemplo, tenascina) en los que se injertan una o más CDR, aptámeros, etc. En algunos aspectos, la unión al antígeno la molécula puede ser biespecífica, es decir, una "molécula de unión biespecífica" o una "molécula biespecífica".

[0328] *Aproximadamente*: como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", tal como se aplica a uno o más valores de interés, se refiere a un valor que es similar a un valor de referencia establecido. En ciertas modalidades, el término "aproximadamente" se refiere a un rango de valores que cae dentro del 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o menos en cualquier dirección (mayor o menor que) del valor de referencia establecido a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo en el contexto (excepto cuando dicho número exceda el 100% de un posible valor).

[0329] *Asociado con*: Tal como se usa en el presente documento con respecto a una enfermedad, el término "asociado con" significa que el síntoma, medida, característica o estado en cuestión está relacionado con el diagnóstico, desarrollo, presencia o progresión de esa enfermedad. Como la asociación puede, pero no es necesario, estar causalmente vinculada a la enfermedad.

[0330] Cuando se usa con respecto a dos o más radicales, los términos "asociado con", "conjugado", "unido", "unido" y "atado" cuando se usa con respecto a dos o más radicales, significa que el las mitades están físicamente asociadas o conectadas entre sí, ya sea directamente o a través de uno o más restos adicionales que sirven como agente de enlace, para formar una estructura que sea suficientemente estable para que las mitades permanezcan asociadas físicamente en las condiciones en que se usa la estructura, por

ejemplo, condiciones fisiológicas. Una "asociación" no necesita ser estrictamente a través de un enlace químico covalente directo. También puede sugerir enlaces iónicos o de hidrógeno o una conectividad basada en la hibridación suficientemente estable de modo que las entidades "asociadas" permanezcan físicamente asociadas.

[0331] *Afinidad de unión*: "Afinidad de unión" generalmente se refiere a la fuerza de la suma total de interacciones no covalentes entre un único sitio de unión de una molécula (por ejemplo, un anticuerpo) y su pareja de unión (por ejemplo, un antígeno). A menos que se indique lo contrario, como se usa en este documento, "afinidad de unión" se refiere a la afinidad de unión intrínseca que refleja una interacción 1:1 entre los miembros de un par de unión (por ejemplo, anticuerpo y antígeno). La afinidad de una molécula X por su compañero Y generalmente se puede representar mediante la constante de disociación (K_D). La afinidad se puede medir mediante métodos comunes conocidos en la técnica, que incluyen los descritos en este documento. Los anticuerpos de baja afinidad generalmente se unen al antígeno lentamente y tienden a disociarse fácilmente, mientras que los anticuerpos de alta afinidad generalmente se unen al antígeno más rápidamente y tienden a permanecer unidos durante más tiempo. En la técnica se conocen una variedad de métodos para medir la afinidad de unión, cualquiera de los cuales puede usarse para los fines de la presente descripción.

[0332] Los términos "afinidad de unión superior" o "afinidad mayor" como se aplican a cualquiera de los anticuerpos de la invención se refieren a una afinidad de unión incrementada (medida, por ejemplo, por la K_D) con respecto a un anticuerpo de referencia. En algunas modalidades, el anticuerpo de referencia es un anticuerpo correspondiente que no ha madurado por afinidad. En algunas modalidades, el anticuerpo de referencia es otro anticuerpo con la misma especificidad (por ejemplo, para un anti-FIXa descrito en el

presente documento, un anticuerpo de referencia podría ser otro anticuerpo anti-FIX o anti-FIXa conocido en la técnica). En algunas modalidades, la afinidad de unión aumentada puede ser, por ejemplo, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 100% mayor que la afinidad de unión del anticuerpo de referencia por el mismo factor de coagulación (por ejemplo, FIX o FX), forma del factor (por ejemplo , FIXa o FXz), o sitio de unión al antígeno (por ejemplo, epítopo). En algunas modalidades, la afinidad de unión aumentada puede ser, por ejemplo, al menos aproximadamente 2 veces, al menos aproximadamente 3 veces, al menos aproximadamente 4 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 6 veces, al menos aproximadamente 7 veces, al menos aproximadamente 8 veces, al menos aproximadamente 9 veces, o al menos aproximadamente 10 veces más que la afinidad de unión del anticuerpo de referencia por el mismo factor de coagulación (por ejemplo, FIX o FX), forma del factor (por ejemplo, FIXa o FXz), o sitio de unión al antígeno (por ejemplo, epítopo).

[0333] *Unión*: el término "unión" se refiere a una interacción física entre dos moléculas, por ejemplo, un anticuerpo y un antígeno.

(i) *Especificidad de unión*: el término "especificidad" se refiere a la capacidad de una molécula de unión, por ejemplo, un anticuerpo, para unirse preferentemente a un sitio antigénico (por ejemplo, un epítopo) frente a un sitio antigénico diferente y no implica necesariamente una alta afinidad. Los términos "especificidad de unión" y "especificidad" se usan indistintamente y pueden referirse tanto a (i) una porción específica de una molécula de unión como (ii) la capacidad de la molécula de unión para unirse específicamente (consulte la definición de "unión específica" a

continuación) a un epítopo particular. Por ejemplo, en algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico descrito aquí comprende dos especificidades de unión, una primera especificidad de unión, por ejemplo, a FIXa y una segunda especificidad de unión, por ejemplo, a FXz (en este contexto, una "especificidad de unión" tal como una región específica de un anticuerpo biespecífico que se une al determinante antigénico particular sería equivalente a un "dominio de unión").

(ii) *Unión específica*: una molécula de unión, por ejemplo, un anticuerpo, se une específicamente cuando hay una reacción inmunológica de interacción específica entre un antígeno y la molécula de unión. El término "se une específicamente" significa que el anticuerpo se ha generado para unirse al antígeno a través de su región variable. El término "unión no específica" significa que el anticuerpo no se ha generado para unirse específicamente al antígeno pero de alguna manera se une al antígeno a través de medios no específicos. Como un ejemplo, un anticuerpo se unirá no específicamente a un receptor de Fc a través de la porción Fc de la molécula de anticuerpo. Como otro ejemplo, ciertos anticuerpos pueden reaccionar de manera inadvertida con antígenos a los que no se generaron.

(iii) *Unión preferencial*: una molécula de unión, por ejemplo, un anticuerpo, "se une preferencialmente" a un antígeno si se une con mayor afinidad, avidez, más fácilmente, y/o con una mayor duración de la que se une a otras sustancias. Por ejemplo, un anticuerpo que se une preferencialmente a un epítopo FIXa es un anticuerpo que se une a este epítopo con mayor afinidad, avidez, más fácilmente, y/o con una duración mayor que la que se une a otros epítopos FIXa o epítopos no FIXa. Por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX se une preferentemente a FIX activado sobre FIX zimógeno si más del 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% del anticuerpo anti-FIX se une a FIXa en presencia de tanto FIXa

como FIXz. También se entiende leyendo esta definición que, por ejemplo, un anticuerpo (o radical o epítopo) que se une preferentemente a un primer objetivo puede unirse preferencialmente o no a un segundo objetivo. Como tal, "enlace preferencial" no requiere necesariamente (aunque puede incluir) enlace exclusivo. Por lo tanto, en algunos aspectos, "enlace preferencial" puede ser "enlace exclusivo". Para ejemplificar estos conceptos, si el 50% de un anti-FIX se une específicamente a FIX zimógeno y el 50% se une específicamente a FIXa, dicho enlace sería "no selectivo" o "no preferencial". Si menos del 50% del anti-FIX se une a FIX zimógeno y más del 50% se une a FXa, el anti-FIX se "uniría preferencialmente" a FIXa. Si el anti-FIX no se une a FIX zimógeno y solo se une a FIXa, el anti-FIX se "unido exclusivamente" a FIXa.

[0334] *Muestra biológica*: el término "muestra biológica" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier muestra obtenida de un sujeto, línea celular, cultivo de tejido u otra fuente que comprende potencialmente una molécula que comprende un antígeno específicamente reconocido por las moléculas de unión descritas aquí. En algunos aspectos, la muestra biológica es una muestra de sangre, o una muestra derivada de una muestra de sangre (por ejemplo, plasma). Los métodos para obtener biopsias de tejidos y fluidos corporales de mamíferos son bien conocidos en la técnica.

[0335] *Anticuerpo biespecífico*: Un "anticuerpo biespecífico" es un tipo particular de "molécula biespecífica" o "molécula de enlace biespecífica". El término "anticuerpo biespecífico" significa un anticuerpo que es capaz de unirse a al menos dos determinantes antigénicos (por ejemplo, epítopos) a través de dos sitios de unión al antígeno diferentes. En ciertas modalidades, el anticuerpo biespecífico es capaz de unirse concurrentemente a dos determinantes antigénicos (por ejemplo, epítopos). En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico se une a un antígeno (o epítopo) en uno de

sus brazos de unión (un par de cadena pesada/cadena ligera) y se une a un antígeno (o epítopo) diferente en su segundo brazo de unión (un par diferente de cadena pesada/cadena ligera). En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico puede tener dos brazos de unión al antígeno distintos (tanto en secuencias de especificidad como de CDR), y es monovalente para cada antígeno al que se une. Los anticuerpos biespecíficos incluyen, por ejemplo, los generados por tecnología de cuadroma (Milstein & Cuello (1983) Nature 305 (5934): 537-40), mediante la conjugación química de dos anticuerpos monoclonales diferentes (Staerz y otros (1985) Nature 314 (6012):628-31), o mediante enfoques de perilla en orificio o similares que introducen mutaciones en la región Fc (Holliger y otros (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 (14):6444-6448).

[0336] Se ha desarrollado una amplia variedad de formatos de anticuerpos biespecíficos recombinantes en el pasado reciente, v.g. por fusión de, v.g. un formato de anticuerpo IgG y dominios de cadena sencillas (véase Kontermann RE, mAbs 4:2, (2012) 1-16). Los anticuerpos biespecíficos en los que los dominios variables VL y VH o los dominios constantes CL y CH1 se reemplazan entre sí se describen en los documentos WO2009080251 y WO2009080252.

[0337] Un enfoque para eludir el problema de subproductos mal apareados, que se conoce como "perillas en orificios", tiene como objetivo forzar el emparejamiento de dos cadenas pesadas de anticuerpos diferentes mediante la introducción de mutaciones en los dominios CH3 para modificar la interfaz de contacto. En una cadena, los aminoácidos voluminosos fueron reemplazados por aminoácidos con cadenas laterales cortas para crear un "orificio". Por el contrario, los aminoácidos con cadenas laterales grandes se introdujeron en el otro dominio CH3, para crear una "perilla". Al coexpresar estas dos cadenas pesadas (y dos cadenas ligeras idénticas, que deben ser apropiadas para ambas cadenas pesadas), altos rendimientos de

formación de heterodímeros ("perilla-orificio") versus formación de homodímeros ("orificio-orificio" o "perilla-perilla") se observó (Ridgway JB, Presta LG, Carter P y WO1996027011). El porcentaje de heterodímero podría aumentarse adicionalmente mediante la remodelación de las superficies de interacción de los dos dominios CH3 utilizando un enfoque de presentación en fagos y la introducción de un puente disulfuro para estabilizar los heterodímeros (Merchant AM, et al, Nature Biotech 16 (1998) 677-681; Atagewell S, Ridgway JB, Wells JA, Carter P., J Mol Biol 270 (1997) 26-35). Los nuevos enfoques para la tecnología de perillas en agujeros se describen en, por ejemplo en el documento EP 1870459A1. Xie, Z., y col., J Immunol Methods 286 (2005) 95-101 se refiere a un formato de anticuerpo biespecífico que usa scFvs en combinación con tecnología de perillas en agujeros para la parte de FC.

[0338] La arquitectura modular de los anticuerpos se ha explotado para crear más de 60 formatos diferentes de anticuerpos biespecíficos. Ver Spiess et al. (2015) Molecular Immunology 67: 95-106, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En consecuencia, en algunos aspectos, el formato de anticuerpos biespecíficos se selecciona de crossMab, DAF (Dual Action Fab) (dos en uno), DAF (cuatro en uno), DutaMab, DT-IgG, Knobs-in-holes común LC, conjunto de perillas en los agujeros, par de carga, intercambio Fab-arm, SEEDbody, Triomab, LUZ-Y (anticuerpo biespecífico con una leucise zipper que induce la heterodimerización de dos HC), Fcab, Kλ-cuerpo, Fab ortogonal, DVD-IgG (IgG de doble dominio variable), IgG (H)-scFv, scFv-(H) IgG, IgG (L)-scFv, scFv- (L) IgG, IgG (L, H)-Fv, IgG (H)-V, V(H)-IgG, IgG (L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, Zycuerpo, DVI-IgG (cuatro en uno), Nanocuerpo, Nanocuerpo-HSA, BiTE (acoplador de células T biespecífico), Diacuerpo, DART (doble-afinidad-reorientación), TandAb (anticuerpo en tándem), scDiabody, scDiabody-CH3, Triple Cuerpo, Minianticuerpo, Minicuerpo,

TriBi minicuerpo, scFv-CH3 KIH, Fab-scFv, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')2, F(ab')2-ScFv2, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, HC tetravalente, scDiacuerpo-Fc , Diacuerpo-Fc, Tandem scFv-Fc, Intracuerpo, Dock y Locck, ImmTAC, HSAbo dy, scDiabody-HSA, Tandem scFv-Toxin, IgG-IgG, Cov-X-Body y scFv1-PEG-scFV2.

[0339] En algunos aspectos, el anticuerpo biespecífico es un anticuerpo asimétrico (por ejemplo, heterodimérico), que comprende una cadena A y una cadena B, en donde

(i) la cadena A comprende una mutación T336W, y la cadena B comprende las mutaciones T366W, L368A y Y407V (formato Knows-in holes);

(ii) la cadena A comprende una mutación F405L, y la cadena B comprende una mutación K409R (formato duobody);

(iii) la cadena A comprende mutaciones T350V, L351Y, F405A y Y407V, y la cadena B comprende mutaciones T350V, T366L, K392L y T394W (formato azimétrico);

(iv) la cadena A comprende mutaciones K409D y K392D, y la cadena B comprende mutaciones D399K y E356K (formato de par de carga);

(v) la cadena A comprende mutaciones D221E, P228E y L368E, y la cadena B comprende mutaciones D221R, P228R y K409R (formato de par de carga);

(vi) la cadena A comprende mutaciones S364H y F405A, y la cadena B comprende mutaciones Y349T y T394F (formato HA-TF); o,

(vii) La cadena A comprende una quimera IgG/A, y la cadena B también comprende una quimera IgG/A (formato SEEDbody).

[0340] En algunos aspectos, el anticuerpo biespecífico es un anticuerpo monoespecífico diseñado para la biespecificidad añadiendo los términos amino o carboxi de las cadenas ligeras o pesadas con unidades de unión al antígeno adicionales. Las alternativas para estas unidades de unión al antígeno adicionales incluyen anticuerpos

de dominio único (VL o VH no emparejados), dominios variables de anticuerpos emparejados (por ejemplo, Fv o scFv) o armazones de proteína modificados genéticamente. En algunos aspectos, una molécula biespecífica de la presente invención comprende un fragmento de anticuerpo biespecífico. Numerosas formas de fragmentos biespecíficos que carecen de algunos o todos los dominios constantes de anticuerpos biespecíficos son conocidos en la técnica. En algunos aspectos, la molécula biespecífica de la invención es una proteína de fusión biespecífica, por ejemplo, un ImmTAC (scFv unido a un receptor de afinidad madurada). En otros aspectos, la molécula biespecífica es un conjugado de anticuerpo biespecífico.

[0341] *Molécula biespecífica*: ver la definición de "molécula de unión al antígeno"/"molécula de unión" anterior. *Anticuerpo quimérico*: el término "anticuerpo quimérico" y sus variantes gramaticales se refieren a anticuerpos en los que la secuencia de aminoácidos de la molécula de inmunoglobulina se deriva de dos o más especies animales. Típicamente, la región variable de ambas cadenas, ligera y pesada, corresponde a la región variable de anticuerpos derivados de una especie de mamíferos (por ejemplo, Ratón, rata, conejo, etc.) con la especificidad, afinidad y/o capacidad deseadas mientras que las regiones constantes son homólogas a las secuencias en anticuerpos derivados de otra especie (generalmente humanos) para evitar provocar una respuesta inmune en esa especie.

[0342] *Región determinante de complementariedad*: el término "región determinante de complementariedad" o "CDR" se refiere a regiones variables de cadenas H (pesadas) o L (ligeras) que contienen las secuencias de aminoácidos capaces de unirse específicamente a dianas antigénicas. Estas regiones CDR explican la especificidad básica del anticuerpo por una estructura determinante antigénica particular. Dichas regiones también se denominan "regiones hipervariables". Ver definición de "Anticuerpo" arriba.

[0343] *Sustitución conservativa de aminoácidos*: Una "sustitución de aminoácidos conservativa" es una en la que el residuo de aminoácido se reemplaza por un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. Las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares han sido definidas en la técnica, incluyendo cadenas básicas secundarios (por ejemplo, lisina, arginina o histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico o ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, o cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina o triptófano), cadenas laterales ramificadas en beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano o histidina). Por lo tanto, si un aminoácido en un polipéptido se reemplaza con otro aminoácido de la misma familia de cadena lateral, la sustitución de aminoácido se considera conservadora. En otro aspecto, una cadena de aminoácidos puede reemplazarse conservativamente con una cadena estructuralmente similar que difiere en el orden y/o la composición de los miembros de la familia de la cadena lateral.

[0344] Las sustituciones de aminoácidos no conservativas incluyen aquellas en las que (i) un residuo que tiene una cadena lateral electropositiva (por ejemplo, Arg, His o Lys) es sustituido por, o por, un residuo electronegativo (por ejemplo, Glu o Asp), (ii) un residuo hidrofílico (por ejemplo, Ser o Thr) se sustituye por, o por, un residuo hidrófobo (por ejemplo, Ala, Leu, Ile, Phe o Val), (iii) una cisteína o prolina se sustituye por, o por , cualquier otro residuo, o (iv) un radical que tiene una cadena lateral voluminosa hidrofóbica o aromática (por ejemplo, Val, His, Ile o Trp) se sustituye por uno con una cadena lateral más pequeña (por ejemplo, Ala o Ser) o sin cadena lateral (por ejemplo, Gly).

[0345] Otras sustituciones de aminoácidos pueden identificarse fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, para el aminoácido alanina, se puede tomar una sustitución de cualquiera de D-alanina, glicina, beta-alanina, L-cisteína y D-cisteína. Para la lisina, un reemplazo puede ser cualquiera de D-lisina, arginina, D-arginina, homo-arginina, metionina, D-metionina, ornitina o D-ornitina. Generalmente, las sustituciones en regiones funcionalmente importantes que se pueden esperar para inducir cambios en las propiedades de polipéptidos aislados son aquellas en las que (i) un resto polar, por ejemplo, serina o treonina, se sustituye por (o mediante) un residuo hidrófobo, por ejemplo, leucina, isoleucina, fenilalanina o alanina; (ii) un residuo de cisteína se sustituye por (o por) cualquier otro residuo; (iii) un resto que tiene una cadena lateral electropositiva, por ejemplo, lisina, arginina o histidina, se sustituye por (o por) un residuo que tiene una cadena lateral electronegativa, por ejemplo, ácido glutámico o ácido aspártico; o (iv) un residuo que tiene una cadena lateral voluminosa, por ejemplo, fenilalanina, se sustituye por (o por) uno que no tiene dicha cadena lateral, por ejemplo, glicina. La probabilidad de que una de las sustituciones no conservativas anteriores pueda alterar las propiedades funcionales de la proteína también se correlaciona con la posición de la sustitución con respecto a las regiones funcionalmente importantes de la proteína: algunas sustituciones no conservativas pueden tener poco o ningún efecto sobre las propiedades biológicas.

[0346] *Conservadas*: Como se usa aquí, el término "conservada" se refiere a los nucleótidos o residuos de aminoácidos de una secuencia de polinucleótido o secuencia de polipéptido, respectivamente, que son los que ocurren inalterada en la misma posición de dos o más secuencias que se comparan. Los nucleótidos o aminoácidos que están relativamente conservados son aquellos que se conservan entre secuencias más relacionadas que los nucleótidos o

aminoácidos que aparecen en otras partes de las secuencias.

[0347] En algunas modalidades, se dice que dos o más secuencias están "completamente conservadas" o "idénticas" si son 100% idénticas entre sí. En algunas modalidades, se dice que dos o más secuencias están "altamente conservadas" si son al menos un 70% idénticas, al menos un 80% idénticas, al menos un 90% idénticas, o al menos un 95% idénticas entre sí. En algunas modalidades, se dice que dos o más secuencias están "altamente conservadas" si son aproximadamente 70% idénticas, aproximadamente 80% idénticas, aproximadamente 90% idénticas, aproximadamente 95%, aproximadamente 98%, o aproximadamente 99% idénticas entre sí. En algunas modalidades, se dice que dos o más secuencias están "conservadas" si son al menos un 30% idénticas, al menos un 40% idénticas, al menos un 50% idénticas, al menos un 60% idénticas, al menos un 70% idénticas, al menos 80% idéntico, al menos 90% idéntico, o al menos 95% idéntico entre sí. En algunas modalidades, se dice que dos o más secuencias están "conservadas" si son aproximadamente 30% idénticas, aproximadamente 40% idénticas, aproximadamente 50% idénticas, aproximadamente 60% idénticas, aproximadamente 70% idénticas, aproximadamente 80% idénticas, aproximadamente 90 % idénticas, aproximadamente 95% idénticas, aproximadamente 98% idénticas, o aproximadamente 99% idénticas entre sí. La conservación de la secuencia puede aplicarse a la longitud completa de un polinucleótido o polipéptido o puede aplicarse a una porción, región o característica de la misma.

[0348] Competencia cruzada: los términos "competir" o "competencia cruzada", como se usan en el presente documento con respecto a una molécula de unión, por ejemplo, un anticuerpo, significa que una primera molécula de unión, por ejemplo, un primer anticuerpo o una porción de unión al antígeno de la misma, se une a un epítopo de manera similar a la unión de una segunda molécula de

unión, por ejemplo, un segundo anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo, de manera que el resultado de la unión de la primera molécula de unión con su epítopo afín es detectablemente disminuida en presencia de la segunda molécula de unión en comparación con la unión de la primera molécula de unión en ausencia de la segunda molécula de unión. La alternativa, donde la unión de la segunda molécula de unión a su epítopo también disminuye de manera detectable en presencia de la primera molécula de unión, puede, pero no tiene que ser el caso. Es decir, una primera molécula de unión puede inhibir la unión de una segunda molécula de unión a su epítopo sin que la segunda molécula inhiba la unión de la primera molécula de unión a su epítopo respectivo. Sin embargo, cuando cada molécula de unión inhibe de forma detectable la unión de la otra molécula de unión con su epítopo afín, ya sea al mismo, mayor, o menor extensión, se dice que las moléculas de unión "compiten cruzadamente" entre sí por la unión de sus respectivos epítopo s. Ambas moléculas de unión competitivas y de competencia cruzada están abarcadas por la presente invención.

[0349] Se dice que las moléculas de unión, por ejemplo, anticuerpos, se “unen al mismo epítopo” o “que comprenden el mismo sitio de unión” o tienen “características de esencialmente la misma unión", si las moléculas de unión compiten de forma cruzada, de modo que solo un anticuerpo puede unirse al epítopo en un punto dado de tiempo, es decir, una molécula de unión evita el efecto de unión o modulación del otro.

[0350] La competencia en el presente documento significa una mayor inhibición relativa que al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%. al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos

aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o aproximadamente 100% como se determina por análisis ELISA competitivo o por análisis ForteBio, por ejemplo, como se describe en la sección de Ejemplos. Puede ser deseable establecer un umbral más alto de inhibición relativa como criterio de qué es un nivel adecuado de competencia en un contexto particular. Así, por ejemplo, es posible establecer criterios para la unión competitiva, en donde se detecta al menos aproximadamente 40% de inhibición relativa, o al menos aproximadamente 45%, o al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 55%, o en al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o incluso aproximadamente 100%, antes de que un anticuerpo se considere suficientemente competitivo.

[0351] *Cantidad efectiva*: como se usa en este documento, el término "cantidad efectiva" de un agente, por ejemplo, un agente terapéutico tal como un anticuerpo, es esa cantidad suficiente para producir resultados beneficiosos o deseados, por ejemplo, resultados clínicos, y, como tal, una "cantidad efectiva" depende del contexto en el que se aplica. Por ejemplo, en el contexto de la administración de un agente terapéutico que trata el sangrado, una cantidad eficaz de un agente es, por ejemplo, una cantidad suficiente para reducir o disminuir las ocurrencias de hemorragia, en comparación con la respuesta obtenida sin administración del agente. El término "cantidad efectiva" puede usarse indistintamente con "dosis efectiva", "cantidad terapéuticamente efectiva" o "dosis terapéuticamente efectiva".

[0352] *Función efectora*: La "función efectora" de un

anticuerpo es la capacidad de unir proteínas del complemento que pueden ayudar a lisar el antígeno objetivo, por ejemplo, un patógeno celular, en un proceso denominado citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Otra actividad efectora de la región Fc es unirse a los receptores Fc (por ejemplo, FcγRs) en la superficie de las células inmunes, o las denominadas células efectoras, que tienen la capacidad de desencadenar otros efectos inmunes. La función efectora de un anticuerpo puede evitarse, por ejemplo, mediante el uso de fragmentos de anticuerpos que carecen de la región Fc (por ejemplo, como Fab, F(ab')2 o Fv de cadena simple (scFv)), eliminando los azúcares que están enlazados a residuos particulares en la región Fc (anticuerpos aglicosilados), o empleando regiones Fc de un anticuerpo IgG4 (un "Fc IgG4 sin efector"), en lugar de IgG1. Es bien sabido que los anticuerpos IgG4 se caracterizan por tener niveles más bajos de activación del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos que IgG1.

[0353] *Anticuerpo modificado genéticamente*: como se usa en este documento, las modalidades de la invención se "diseñan" cuando están diseñadas para tener una característica o propiedad, ya sea estructural o química, que varía desde un punto de partida, tipo salvaje o molécula nativa. A este respecto, un "anticuerpo modificado por ingeniería genética" es, por ejemplo, un anticuerpo en el que se han realizado sustituciones/mutaciones para mejorar la afinidad, la vida media en plasma, etc., el formato del anticuerpo se ha modificado (por ejemplo, mediante la generación de un scFv o un anticuerpo biespecífico), o el anticuerpo se ha sometido a maduración de afinidad.

[0354] *Epítopo*: El término "epítopo" como se usa en el presente documento se refiere a un determinante de proteína antigénica (por ejemplo, una subsecuencia de aminoácidos de FIXa o FXz) capaz de unirse a una molécula de unión, por ejemplo, un

anticuerpo. Los epítopos generalmente consisten en agrupaciones de moléculas de superficie químicamente activas, tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar y, por lo general, tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. La parte de un anticuerpo o molécula de unión que reconoce el epítopo se llama paratopo. Los epítopos de antígenos proteicos se dividen en dos categorías, epítopos conformacionales y epítopes lineales, en función de su estructura e interacción con el paratopo. Un epítopo conformacional se compone de secciones discontinuas de la secuencia de aminoácidos del antígeno. Estos epítopos interactúan con el paratopo basándose en las características de la superficie 3-D y la forma o estructura terciaria del antígeno. Por el contrario, los epítopos lineales interactúan con el paratopo basándose en su estructura primaria. Un epítopo lineal está formado por una secuencia continua de aminoácidos del antígeno.

[0355] *Vector de expresión*: un "vector de expresión" es un polinucleótido que, cuando se introduce en una célula huésped apropiada, puede transcribirse y traducirse en un polipéptido. Un "sistema de expresión" normalmente se refiere a una célula huésped adecuada que comprende un vector de expresión que puede funcionar para producir un producto de expresión deseado. Los anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) de acuerdo con la invención se producen preferiblemente por medios recombinantes. Dichos métodos son ampliamente conocidos en el estado de la técnica y comprenden la expresión de proteínas en células procariotas y eucariotas con aislamiento posterior del polipéptido del anticuerpo y usualmente purificación hasta una pureza farmacéuticamente aceptable.

[0356] *Secuencia de la línea germinal*: como se usa en el presente documento, el término "secuencia de la línea germinal" se refiere a una secuencia de secuencias de ADN de inmunoglobulina no

reorganizadas. Se puede usar cualquier fuente adecuada de inmunoglobulina no reorganizada. El término "línea germinal" se refiere a las secuencias de los minigenes V, D y J, antes de la exposición de un anticuerpo a un antígeno. Las "regiones V" reordenadas describen el elemento genético que resulta del evento de reordenación entre V, D y J (para cadenas pesadas) o minigenes V y J (para cadenas ligeras). Una "región V de anticuerpo" se refiere a la región polipeptídica codificada por el elemento V, D y J. Una región V de anticuerpo está codificada por minigenes V, D y J reorganizados. El término "Recombinación V (D) J" se refiere a cualquier proceso en el que un minigen V, D o J se recombina a otro minigen V, D o J. Una región V puede ser parte de un anticuerpo de longitud completa, un Fab, un scFv o cualquier otro derivado de un anticuerpo (ver definición de anticuerpo a continuación). Una "región V de la línea germinal" se refiere a la secuencia de los minigenes V, D y J reorganizados antes de los eventos mutagénicos significativos. Una región V de línea germinal puede tener inserciones o deleciones aleatorias en las uniones de los minigenes V-D, D-J o V-J. Una región V no germinal (o una región V "madura") diferirá de las secuencias de la línea germinal de los minigenes por lo general más de 5 residuos (sin incluir las deleciones o inserciones de unión).

[0357] *Homología*: como se usa en este documento, el término "homología" se refiere a la relación general entre moléculas poliméricas, p. entre moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, moléculas de ADN y/o moléculas de ARN) y/o entre moléculas polipeptídicas. Generalmente, el término "homología" implica una relación evolutiva entre dos moléculas. Por lo tanto, dos moléculas que son homólogas tendrán un ancestro evolutivo común. En el contexto de la presente invención, el término homología abarca tanto a la identidad como a la similitud.

[0358] En algunas modalidades, las moléculas poliméricas se

consideran "homólogas" entre sí si al menos el 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75 %, 80%, 85%, 90%, 95% o 99% de los monómeros en la molécula son idénticos (exactamente el mismo monómero) o son similares (sustituciones conservativas). El término "homólogo" se refiere necesariamente a una comparación entre al menos dos secuencias (secuencias de polinucleótidos o polipéptidos).

[0359] *Anticuerpo humano*: el término "anticuerpo humano" significa un anticuerpo producido por un ser humano o un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos correspondiente a un anticuerpo producido por un ser humano preparado usando cualquier técnica conocida en la técnica (por ejemplo, expresión recombinante en cultivos células o expresión en animales transgénicos). Por lo tanto, el término anticuerpo humano también abarca un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos correspondiente a un anticuerpo originalmente producido por un humano (o una variante modificada o un derivado del mismo) pero expresado en un sistema no humano (por ejemplo, producido por síntesis química; expresado en células microbianas, de mamíferos o de insectos, o expresado en un sujeto animal). Por consiguiente, un anticuerpo obtenido de un sujeto humano o de células humanas (por ejemplo, hibridoma o línea celular que expresa un anticuerpo recombinante o fragmento del mismo) y posteriormente expresado en un animal, por ejemplo, ratones, se considera un anticuerpo humano. Esta definición de un anticuerpo humano incluye anticuerpos intactos o de longitud completa, fragmentos de los mismos y/o anticuerpos que comprenden al menos un polipéptido de cadena ligera y/o humana tal como, por ejemplo, un anticuerpo que comprende cadena ligera murina y polipéptidos de cadena pesada humana.

[0360] *Anticuerpo humanizado*: el término "anticuerpo humanizado" se refiere a un anticuerpo derivado de una inmunoglobulina no humana (por ejemplo, murina), que se ha modificado

por ingeniería genética para que contenga secuencias mínimas no humanas (por ejemplo, murinas). Típicamente, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas en las que los restos de las CDR se reemplazan por residuos de las CDR de una especie no humana (por ejemplo, Ratón, rata, conejo o hámster) que tienen la especificidad, afinidad y capacidad deseadas (Jones et al., 1986, Nature, 321:522-525; Riechmann et al., 1988, Nature, 332: 323-327; Verhoeyen et al., 1988, Science, 239: 1534-1536). En algunos casos, los restos de FW de una inmunoglobulina humana se reemplazan con los residuos correspondientes en un anticuerpo de una especie no humana que tiene la especificidad, afinidad y/o capacidad deseadas.

[0361] El anticuerpo humanizado puede modificarse adicionalmente mediante la sustitución de residuos adicionales en las regiones FW y/o dentro de los restos no humanos reemplazados para refinar y optimizar la especificidad, y/o afinidad, y/o capacidad del anticuerpo. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente la totalidad de al menos uno, y típicamente dos o tres, dominios variables que contienen todas o sustancialmente todas las regiones CDR que corresponden a la inmunoglobulina no humana mientras que todas o sustancialmente todas las regiones FW son los de una secuencia consenso de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado también puede comprender al menos una porción de una región o dominio constante de inmunoglobulina (Fc), típicamente el de una inmunoglobulina humana. Los ejemplos de métodos usados para generar anticuerpos humanizados se describen en la patente de E.U.A. Nos. 5,225,539 o 5,639,641.

[0362] *Identidad*: como se usa en el presente documento, el término "identidad" se refiere a la conservación global del monómero entre moléculas poliméricas, por ejemplo, entre moléculas polipeptídicas o moléculas de polinucleótidos (por ejemplo, moléculas de ADN y/o moléculas de ARN). El término "idéntico" sin ningún

calificador adicional, por ejemplo, la proteína A es idéntica a la proteína B, implica que las secuencias son 100% idénticas (100% de identidad de secuencia). La descripción de dos secuencias como, por ejemplo, "70% idéntico", es equivalente a describirlas como que tienen, por ejemplo, "70% de identidad de secuencia".

[0363] El cálculo del porcentaje de identidad de dos secuencias de polinucleótidos, por ejemplo, se puede realizar alineando las dos secuencias para fines de comparación óptimos (por ejemplo, se pueden introducir espacios en una o ambas secuencias de ácidos nucleicos primero y segundo para una óptima la alineación y las secuencias no idénticas pueden descartarse para fines de comparación). En ciertas modalidades, la longitud de una secuencia alineada para propósitos de comparación es al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, a al menos el 95%, o el 100% de la longitud de la secuencia de referencia. Los nucleótidos en las posiciones de nucleótidos correspondientes se comparan a continuación. Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo nucleótido que la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias, teniendo en cuenta el número de espacios, y la longitud de cada espacio, que debe introducirse para una alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se pueden lograr usando un algoritmo matemático. Al comparar ADN y ARN, la timina (T) y el uracilo (U) pueden considerarse equivalentes.

[0364] Los programas de software adecuados están disponibles a partir de diversas fuentes, y para el alineamiento de ambas secuencias de proteínas y nucleótidos. Un programa adecuado para

determinar el porcentaje de identidad de secuencia es bl2seq, que forma parte del conjunto de programas BLAST disponible en el sitio web BLAST del Centro Nacional de Información Biotecnológica del gobierno de E.U.A. (Blast.ncbi.nlm.nih.gov). Bl2seq realiza una comparación entre dos secuencias usando el algoritmo BLASTN o BLASTP. BLASTN se usa para comparar secuencias de ácidos nucleicos, mientras que BLASTP se usa para comparar secuencias de aminoácidos. Otros programas adecuados son, por ejemplo, Needle, Stretcher, Water o Matcher, que forman parte del conjunto de programas de bioinformática EMBOSS y también están disponibles en el European Bioinformatics Institute (EBI) en www.ebi.ac.uk/Tools/psa.

[0365] Las alineaciones de secuencia se pueden llevar a cabo usando métodos conocidos en la técnica tales como MAFFT, Clustal (ClustalW, Clustal X o Clustal Omega), MUSCLE, etc.

[0366] Diferentes regiones dentro de una única secuencia polinucleotídica o polipéptido objetivo que se alinea con una secuencia de referencia polinucleotídica o polipeptídica pueden tener cada una su propia identidad de secuencia porcentual. Se observa que el valor de identidad de secuencia porcentual se redondea a la décima más cercana. Por ejemplo, 80.11, 80.12, 80.13 y 80.14 se redondean a 80.1, mientras que 80.15, 80.16, 80.17, 80.18 y 80.19 se redondean a 80.2. También se observa que el valor de longitud siempre será un número entero.

[0367] En ciertos aspectos, el porcentaje de identidad (% ID) o de una primera secuencia de aminoácido (o secuencia de ácido nucleico) a una segunda secuencia de aminoácido (o secuencia de ácido nucleico) se calcula como% ID = 100 x (Y/Z), donde Y es el número de residuos de aminoácidos (o nucleobases) anotados como coincidencias idénticas en la alineación de la primera y la segunda secuencia (alineadas mediante inspección visual o un programa de alineación de secuencia particular) y Z es el número total de residuos en la

segunda secuencia. Si la longitud de una primera secuencia es más larga que la segunda secuencia, el porcentaje de identidad de la primera secuencia con respecto a la segunda secuencia será mayor que el porcentaje de identidad de la segunda secuencia con respecto a la primera secuencia.

[0368] Un experto en la técnica apreciará que la generación de un alineamiento de secuencia para el cálculo de una identidad de secuencia porcentual no se limita a comparaciones secuencia-secuencia binaria exclusivamente impulsadas por datos de secuencia primaria. También se apreciará que pueden generarse alineamientos de secuencia integrando datos de secuencia con datos de fuentes heterogéneas tales como datos estructurales (por ejemplo, estructuras de proteínas cristalográficas), datos funcionales (por ejemplo, localización de mutaciones) o datos filogenéticos. Un programa adecuado que integra datos heterogéneos para generar una alineación de secuencia múltiple es T-Coffee, disponible en www.tcoffee.org, y alternativamente disponible, por ejemplo, de la EBI. También se apreciará que la alineación final utilizada para calcular el porcentaje de identidad de secuencia se puede seleccionar de forma automática o manual.

[0369] *Inmunoconjugado*: el término "inmunoconjugado" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que comprende una molécula de unión (por ejemplo, un anti-FIXa, anti-FXz o anti-FIXa/anti-FXz bioespecífico) y uno o más restos, por ejemplo, radicales terapéuticos o de diagnóstico, químicamente conjugados con la molécula de unión. En general, un inmunoconjugado se define por una fórmula genérica: A- (LM) n en donde A es una molécula de unión (por ejemplo, un anticuerpo), L es un enlazador opcional, y M es un resto heterólogo que puede ser, por ejemplo, un agente terapéutico, una etiqueta detectable, etc., y n es un número entero. Los inmunoconjugados también se pueden definir por la fórmula genérica en orden inverso. En algunos aspectos, el inmunoconjugado es un

"Conjugado anticuerpo-fármaco" ("ADC"). En el contexto de la presente descripción, el término "inmunoconjugado" no se limita a moléculas conjugadas química o enzimáticamente. El término "inmunoconjugado" como se usa en la presente descripción también incluye fusiones genéticas.

[0370] *Aislado*: como se usa en el presente documento, el término "aislado" se refiere a una sustancia o entidad (por ejemplo, polipéptido, anticuerpo, polinucleótido, vector, célula o composición que no se encuentra en la naturaleza) que se ha separado de al menos algunos de los componentes con los que estaba asociado (ya sea en la naturaleza o en un entorno experimental). Las sustancias aisladas (por ejemplo, secuencia de nucleótidos o secuencia de proteína) pueden tener niveles variables de pureza en referencia a las sustancias a partir de las cuales se han asociado.

[0371] Las sustancias y/o entidades aisladas se pueden separar de al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos 95%, o más de los otros componentes con los que se asociaron inicialmente.

[0372] En algunas modalidades, los agentes aislados son más de aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, o más de aproximadamente 99% de pureza.

[0373] Como se usa en el presente documento, una sustancia es

"pura" si está sustancialmente libre de otros componentes. El término "sustancialmente aislado" significa que el compuesto está sustancialmente separado del entorno en donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la presente descripción. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99% en peso del compuesto de la presente descripción, o sal del mismo.

[0374] Un polinucleótido (por ejemplo, un anticuerpo), vector, polipéptido, célula o cualquier composición descrita en el presente documento que esté "aislada" es un polinucleótido (por ejemplo, un anticuerpo), vector, polipéptido, célula o composición que está en una forma no encontrada en la naturaleza Los polinucleótidos, vectores, polipéptidos o composiciones aislados incluyen aquellos que se han purificado hasta el punto de que ya no están en una forma en la que se encuentran en la naturaleza. En algunos aspectos, un polinucleótido, vector, polipéptido o composición que se aísla es sustancialmente puro.

[0375] *Actividad de FVIIIa mimético*: la capacidad de una molécula de unión descrita en este documento para "imitar la actividad de FVIIIa", es decir, la capacidad de imitar la actividad del factor VIII activado, puede medirse de acuerdo con diferentes métodos conocidos en la técnica. Uno de tales métodos es un ensayo cromogénico como se describe en la sección de Ejemplos de esta

especificación. En un aspecto, se dice que una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico) "imita la actividad de FVIIIa" si hay una tasa observada de escisión del sustrato de FXa al menos tres desviaciones estándar por encima de la tasa basal media en ausencia del agregado molécula de unión (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico). Otro método ejemplar es un ensayo de Tiempo de Tromboplastina Parcial (aPTT) activado. El término "tiempo de tromboplastina parcial activada" (APTT) deriva de la forma original de la prueba (ideada en 1953) en la que solo se controlaba la concentración de fosfolípidos de la prueba (a diferencia de las concentraciones de fosfolípidos y del activador de superficie) y el nombre La "tromboplastina parcial" se aplicó en el momento a preparaciones de fosfolípidos que aceleraron la coagulación pero no corrigieron los tiempos de coagulación prolongados del plasma hemofílico. Esencialmente, el término "parcial" significa que el fosfolípido está presente pero no tiene factor tisular. El aPTT también se conoce como: tiempo de coagulación de cefolina de caolín (KCCT) o tiempo de tromboplastina parcial con caolín (PTTK). Otros métodos útiles incluyen un ensayo de coagulación de una etapa (OS) que se modifica a partir del ensayo de aPTT tradicional descrito anteriormente. El ensayo de coagulación de una etapa usa plasma deficiente en FVIII y una muestra de prueba diluida, y puede ser cuantitativo para la actividad de FVIII. Véase el ejemplo 4. Por el contrario, el ensayo aPTT utiliza plasma de muestra con el reactivo aPTT y calcio e informa el tiempo de coagulación.

[0376] *Anticuerpo monoclonal*: Un "anticuerpo monoclonal" se refiere a una población de anticuerpos homogénea implicada en el reconocimiento altamente específico y la unión de un único determinante antigénico, o epítopo. Esto está en contraste con los anticuerpos policlonales que típicamente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes antigénicos. El

término "anticuerpo monoclonal" abarca tanto anticuerpos monoclonales intactos como de longitud completa, así como fragmentos de anticuerpos (tales como Fab, Fab', F(ab')2, Fv), fragmentos variables de cadena única (scFv), proteínas de fusión que comprenden un porción de anticuerpo, y cualquier otra molécula de inmunoglobulina modificada que comprende un sitio de reconocimiento de antígeno. Además, "anticuerpo monoclonal" se refiere a tales anticuerpos fabricados de varias maneras, que incluyen, pero no se limitan a, hibridoma, selección de fagos, expresión recombinante y animales transgénicos (por ejemplo, expresión de un anticuerpo humano en un ratón transgénico).

[0377] *Mutación*: en el contenido de la presente descripción, los términos "mutación" y "sustitución de aminoácidos" como se definió anteriormente (a veces referidos simplemente como una "sustitución") se consideran intercambiables. En algunos aspectos, el término mutación se refiere a la deleción, inserción o sustitución de cualquier nucleótido, por medios químicos, enzimáticos o de cualquier otro tipo, en un ácido nucleico que codifica un gen de línea germinal de anticuerpo de modo que la secuencia de aminoácidos del polipéptido resultante alterado en uno o más residuos de aminoácidos. En algunos aspectos, una mutación en una secuencia de ácido nucleico descrita aquí da como resultado una sustitución de aminoácido. En otros aspectos, la mutación de un codón en una secuencia de ácido nucleico descrita en el presente documento en la que el codón resultante es un codón sinónimo no da como resultado una sustitución de aminoácido. De acuerdo con esto, en algunos aspectos, las secuencias de ácido nucleico descritas en este documento pueden optimizarse mediante codones introduciendo uno o más cambios de codones sinónimos. Dicha optimización de codones puede, por ejemplo, (i) mejorar el rendimiento proteico en la expresión de proteínas recombinantes, o (ii) mejorar la estabilidad, vida media u otras propiedades deseables

de un ARNm o un ADN que codifica una molécula de unión descrita en el presente documento, o el ADN se administra a un sujeto que lo necesite.

[0378] *Paciente*: como se usa en este documento, "paciente" se refiere a un sujeto que puede buscar o necesitar tratamiento, requiere tratamiento, está recibiendo tratamiento, recibirá tratamiento o un sujeto que está bajo el cuidado de un profesional capacitado para una enfermedad en particular o condición.

[0379] *Composición farmacéutica*: el término "composición farmacéutica" se refiere a una preparación que está en forma tal que permite que la actividad biológica del ingrediente activo (por ejemplo, una molécula de unión descrita en la presente, tal como un anticuerpo) sea efectiva y que no contenga componentes adicionales que son inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se administraría la composición. Tal composición puede ser estéril.

[0380] *Farmacéuticamente aceptable*: la frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un juicio médico sólido, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. En general, la aprobación por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal (o incluida en la Farmacopea de E.U.A. U otra farmacopea generalmente reconocida) para su uso en animales, y más particularmente en humanos, implica que esos compuestos, materiales, composiciones y/o dosis las formas son farmacéuticamente aceptables. Los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son generalmente aceptables como seguros para fines terapéuticos son "terapéuticamente aceptables". Los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de

dosificación que son generalmente aceptables como seguros para fines de diagnóstico son "diagnósticamente aceptables".

[0381] *Excipientes farmacéuticamente aceptables*: la frase "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier ingrediente distinto de los compuestos descritos aquí (por ejemplo, un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo) y que tiene las propiedades de ser sustancialmente no tóxico y no inflamatorio en un paciente. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, adyuvantes de compresión, disgregantes, colorantes (colores), emolientes, emulsionantes, rellenos (diluyentes), formadores o recubrimientos de película, sabores, fragancias, deslizantes (potenciadores de flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, sorbentes, agentes de suspensión o dispersión, edulcorantes y aguas de hidratación. Ejemplos de excipientes incluyen, pero no están limitados a: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa , lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabén, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, retinil palmitato, shellac, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa de sodio, citrato de sodio, sodio glicolato de almidón, sorbitol, almidón (maíz), ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol.

[0382] Los excipientes que generalmente se aceptan como seguros para fines terapéuticos son "excipientes terapéuticamente aceptables". Los excipientes que generalmente se aceptan como seguros para fines de diagnóstico son "excipientes diagnósticamente

aceptables".

[0383] *Sales farmacéuticamente aceptables*: la presente descripción también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal (por ejemplo, haciendo reaccionar el grupo base libre con un ácido orgánico adecuado). Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, ácido acético, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, ácido benceno sulfónico, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluensulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes amínicos, que incluyen, entre otros, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina y dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción

incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008, and Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977), cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[0384] *Solvato farmacéuticamente aceptable*: El término "solvato farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa un compuesto de la invención en el que se incorporan moléculas de un solvente adecuado en la red cristalina. Un solvente adecuado es fisiológicamente tolerable a la dosis administrada. Por ejemplo, los solvatos se pueden preparar por cristalización, recristalización o precipitación a partir de una solución que incluye solventes orgánicos, agua o una mezcla de los mismos. Ejemplos de solventes adecuados son etanol, agua (por ejemplo, mono-, di- y tri-hidratos), N-metilpirrolidinona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilformamida (DMF), N,N'-dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMEU), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona (DMPU), acetonitrilo (ACN), propilenglicol, acetato de etilo, alcohol bencílico, 2-

pirrolidona, benzoato de bencilo y similares. Cuando el agua es el solvente, el solvato se denomina "hidrato".

[0385] *Farmacocinética*: como se usa en el presente documento, "farmacocinética" se refiere a una cualquiera o más propiedades de una molécula o compuesto en lo que se refiere a la determinación del destino de las sustancias administradas a un organismo vivo. La farmacocinética se divide en varias áreas, incluidas la extensión y la tasa de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Esto se conoce comúnmente como ADME donde: (A) Absorción es el proceso de una sustancia que ingresa a la circulación sanguínea; (D) La distribución es la dispersión o diseminación de sustancias a través de los fluidos y tejidos del cuerpo; (M) El metabolismo (o biotransformación) es la transformación irreversible de compuestos parentales en metabolitos hijas; y (E) Excreción (o eliminación) se refiere a la eliminación de las sustancias del cuerpo. En casos raros, algunos medicamentos se acumulan irreversiblemente en el tejido corporal.

[0386] *Polinucleótido*: el término "polinucleótido", como se usa en el presente documento, se refiere a polímeros de nucleótidos de cualquier longitud, que incluyen ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, análogos de los mismos o mezclas de los mismos. Este término se refiere a la estructura primaria de la molécula. Por lo tanto, el término incluye ácido desoxirribonucleico ("ADN") triple, doble y de cadena sencilla, así como ácido ribonucleico triple (triple), doble y de cadena sencilla ("ARN"). También incluye formas modificadas, por ejemplo por alquilación, y/o bloqueando, y no modificadas del polinucleótido. Más particularmente, el término "polinucleótido" incluye polidesoxirribonucleótidos (que contienen 2-desoxi-D-ribosa), polirribonucleótidos (que contienen D-ribosa), incluidos ARNt, ARNr, ARNm, ARNip y ARNm, ya sea empalmados o no empalmados, cualquier otro tipo de polinucleótido que es un glucósido N o C de una base de purina o pirimidina, y otros polímeros

que contienen cadenas principales normucleotídicas, por ejemplo, poliamida (por ejemplo, ácidos nucleicos peptídicos "PNA") y polímeros polimorfolínicos, y otros polímeros sintéticos de ácido nucleico específicos de secuencia siempre que los polímeros contengan nucleobases en una configuración que permita el emparejamiento de bases y el apilamiento de bases, tal como se encuentra en ADN y ARN. En aspectos particulares, el polinucleótido comprende un ARNm. En otro aspecto, el ARNm es un ARNm sintético. En algunos aspectos, el ARNm sintético comprende al menos una nucleobase no natural. En algunos aspectos, todas las nucleobases de una cierta clase se han reemplazado con nucleobases no naturales (por ejemplo, todas las uridinas en un polinucleótido descrito en la presente pueden reemplazarse con una nucleobase no natural, por ejemplo, 5-metoxiuridina). En algunos aspectos, el polinucleótido (por ejemplo, un ARN sintético o un ADN sintético) comprende solo nucleobases naturales, es decir, A, C, T y U en el caso de un ADN sintético, o A, C, T y U en el caso de un ARN sintético.

[0387] El experto en la materia apreciará que las bases T en los mapas de codones descritos en este documento están presentes en el ADN, mientras que las bases T se reemplazarían por bases U en los ARN correspondientes. Por ejemplo, una secuencia de codón-nucleótido descrita aquí en forma de ADN, por ejemplo, un vector o un molde de traducción in vitro (IVT), tendría sus bases T transcritas como U basadas en su ARNm transcrito correspondiente. A este respecto, ambas secuencias de ADN optimizadas por codones (que comprenden T) y sus secuencias de ARN correspondientes (que comprenden U) se consideran secuencias de nucleótidos optimizadas por codones de la presente invención. Un experto en la técnica también entenderá que se pueden generar mapas de codones equivalentes reemplazando una o más bases con bases no naturales. Así, por ejemplo, un codón TTC (mapa de ADN) correspondería a un codón UUC (mapa de ARN), que a su vez

correspondería a un codón ΨΨC (mapa de ARN en el que U ha sido reemplazado por pseudouridina).

[0388] Los pares de bases AT y GC estándar se forman en condiciones que permiten la formación de enlaces de hidrógeno entre el N3-H y C4-oxi de timidina y el N1 y C6-NH2, respectivamente, de adenosina y entre el C2-oxi, N3 y C4-NH2, de citidina y C2-NH2, N'-H y C6-oxi, respectivamente, de guanosina. Así, por ejemplo, la guanosina (2-amino-6-oxi-9-β-D-ribofuranosil-purina) se puede modificar para formar isoguanosina (2-oxi-6-amino-9-β-D-ribofuranosil-purina). Dicha modificación da como resultado una base de nucleósido que ya no formará eficazmente un par de bases estándar con citosina. Sin embargo, la modificación de la citosina (1-β-D-ribofuranosil-2-oxi-4-amino-pirimidina) para formar isocitosina (1-β-D-ribofuranosil-2-amino-4-oxi-pirimidina-) da como resultado una nucleótido modificado que no se emparejará eficazmente con guanosina pero formará un par de bases con isoguanosina (Patente de Estados Unidos No. 5,681,702 de Collins et al.). La isocitosina está disponible en Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO); la isociatidina puede prepararse por el método descrito por Switzer et al. (1993) Biochemistry 32: 10489-10496 y referencias citadas en este documento; la 2'-desoxi-5-metil-isocitidina puede prepararse por el método de Tor et al. (1993) J. Am. Chem. Soc. 115: 4461-4467, y referencias citadas en este documento; y los nucleótidos de isoguanina pueden prepararse usando el método descrito por Switzer et al., 1993, supra, y Mantsch et al. (1993) Biochem. 14: 5593-5601, o mediante el método descrito en la patente de E.U.A. No. 5,780,610 de Collins et al. Otros pares de bases no naturales se pueden sintetizar por el método descrito en Piccirilli et al. (1990) Nature 343: 33-37, para la síntesis de 2,6-diaminopirimidina y su complemento (1-metilpirazolo-[4,3]pirimidina-5,7-(4H,6H)-diona. Otras unidades de nucleótido modificado que forman pares de bases únicos se conocen, tales como

los descritos en Leach y otros (1992) J. Am. Chem. Soc. 114:3675-3683 y Switzer et al., supra.

[0389] *Polipéptido*: Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se usan indistintamente en este documento para referirse a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede comprender aminoácidos modificados. Los términos también abarcan un polímero de aminoácido que se ha modificado naturalmente o por intervención; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación, tal como la conjugación con un componente de marcaje. También se incluyen dentro de la definición, por ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (que incluyen, por ejemplo, aminoácidos no naturales tales como homocisteína, ornitina, p-acetilfenilalanina, D-aminoácidos y creatina), así como también como otras modificaciones conocidas en la técnica.

[0390] El término, como se usa en el presente documento, se refiere a proteínas, polipéptidos y péptidos de cualquier tamaño, estructura o función. Los polipéptidos incluyen productos génicos, polipéptidos naturales, polipéptidos sintéticos, homólogos, ortólogos, parálogos, fragmentos y otros equivalentes, variantes y análogos de los anteriores. Un polipéptido puede ser un único polipéptido o puede ser un complejo multimolecular tal como un dímero, trímero o tetrámero. También pueden comprender polipéptidos de cadena sencilla o multichaína. Los enlaces disulfuro más comúnmente se encuentran en polipéptidos multichaína. El término polipéptido también puede aplicarse a polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos de aminoácidos son un análogo químico artificial de un aminoácido natural correspondiente. En algunas modalidades, un "péptido" puede ser inferior o igual a 50 aminoácidos de longitud, por ejemplo, aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 aminoácidos de

longitud.

[0391] *Prevención*: como se usa en el presente documento, el término "prevenir" se refiere a la aparición parcial o completamente retrasada de una enfermedad, trastorno y/o afección; retrasar parcial o completamente la aparición de uno o más síntomas, características o manifestaciones clínicas de una enfermedad, trastorno y/o condición en particular; retrasar parcial o completamente la aparición de uno o más síntomas, características o manifestaciones de una enfermedad, trastorno y/o condición en particular; retrasar parcial o completamente la progresión de una enfermedad, trastorno y/o condición particular; y/o disminuyendo el riesgo de desarrollar patología asociada con la enfermedad, trastorno y/o condición.

[0392] *Profiláctico*: como se usa en el presente documento, "profiláctico" se refiere a un curso de acción terapéutico utilizado para prevenir la aparición de una enfermedad o afección, o para prevenir o retrasar un síntoma asociado con un episodio hemorrágico, por ejemplo, hemofilia.

[0393] *Profilaxis*: como se usa en este documento, una "profilaxis" se refiere a una medida tomada para mantener la salud y prevenir o retrasar el inicio de un episodio de sangrado, o para prevenir o retrasar los síntomas asociados con una enfermedad o afección.

[0394] *Recombinante*: Un polipéptido o proteína "recombinante" se refiere a un polipéptido o proteína producida mediante tecnología de ADN recombinante. Los polipéptidos y proteínas producidos recombinantemente expresados en células huésped modificadas genéticamente se consideran aisladas para el propósito de la invención, ya que son polipéptidos nativos o recombinantes que se han separado, fraccionado o parcialmente o sustancialmente purificado mediante cualquier técnica adecuada. Los polipéptidos descritos en este documento pueden producirse de forma recombinante usando métodos

conocidos en la técnica. Alternativamente, las proteínas y péptidos descritos en este documento pueden sintetizarse químicamente.

[0395] *Similitud*: como se usa en el presente documento, el término "similitud" se refiere a la relación general entre las moléculas poliméricas, por ejemplo entre moléculas de polinucleótidos (por ejemplo, moléculas de ADN y/o moléculas de ARN) y/o entre moléculas polipeptídicas. El cálculo del porcentaje de similitud de las moléculas poliméricas entre sí puede realizarse de la misma manera que un cálculo del porcentaje de identidad, excepto que el cálculo del porcentaje de similitud tiene en cuenta las sustituciones conservativas como se entiende en la técnica.

[0396] *Sujeto*: por "sujeto" o "individuo" o "animal" o "paciente" o "mamífero" se entiende cualquier sujeto, en particular un sujeto mamífero, para el cual se desea el diagnóstico, el pronóstico o la terapia. Los sujetos mamíferos incluyen, pero no se limitan a, humanos, animales domésticos, animales de granja, animales de zoológico, animales de deporte, animales de compañía tales como perros, gatos, conejillos de Indias, conejos, ratas, ratones, caballos, ganado, vacas; primates como simios, monos, orangutanes y chimpancés; cánidos tales como perros y lobos; felinos como gatos, leones y tigres; equinos como caballos, burros y cebras; osos, animales comestibles como vacas, cerdos y ovejas; ungulados como ciervos y jirafas; roedores tales como ratones, ratas, hámsteres y conejillos de Indias; y así. En ciertas modalidades, el mamífero es un sujeto humano. En otras modalidades, un sujeto es un paciente humano. En una modalidad particular, un sujeto es un paciente humano o sus células, ya sea *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo*, susceptible a los métodos descritos en este documento.

[0397] *Sustancialmente*: como se usa en este documento, el término "sustancialmente" se refiere a la condición cualitativa de exhibir una extensión o grado total o casi total de una

característica o propiedad de interés. Un experto en artes biológicas entenderá que los fenómenos biológicos y químicos rara vez, o nunca, llegan a completarse y/o completan o logran o evitan un resultado absoluto. Por lo tanto, el término "sustancialmente" se usa en el presente documento para capturar la posible falta de integridad inherente a muchos fenómenos biológicos y químicos.

[0398] *Sustancialmente igual*: como se usa en el presente documento, ya que se refiere a las diferencias de tiempo entre dosis, el término significa más/menos 2%.

[0399] *Sustancialmente simultáneo*: como se usa en este documento y en lo que se refiere a la pluralidad de dosis, el término significa dentro de 2 segundos.

[0400] *Sufre de*: un individuo que "padece" una enfermedad, trastorno o afección ha sido diagnosticado o presenta uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno y/o afección.

[0401] *Susceptible a*: una persona que es "susceptible a" una enfermedad, trastorno y/o condición no ha sido diagnosticada y/o puede no presentar síntomas de la enfermedad, trastorno y/o condición, pero alberga una propensión a desarrollar una enfermedad o sus síntomas. En algunas modalidades, un individuo que es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección (por ejemplo, cáncer) puede caracterizarse por uno o más de los siguientes: (1) una mutación genética asociada con el desarrollo de la enfermedad, trastorno y/o condición; (2) un polimorfismo genético asociado con el desarrollo de la enfermedad, trastorno y/o condición; (3) aumento y/o disminución de la expresión y/o actividad de una proteína y/o ácido nucleico asociado con la enfermedad, trastorno y/o afección; (4) hábitos y/o estilos de vida asociados con el desarrollo de la enfermedad, trastorno y/o condición; (5) un historial familiar de la enfermedad, trastorno y/o condición; y (6) exposición y/o infección con un microbio asociada con el desarrollo de la enfermedad, trastorno y/o

condición. En algunas modalidades, un individuo que es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección desarrollará la enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas modalidades, un individuo que es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección no desarrollará la enfermedad, trastorno y/o afección.

[0402] *Agente terapéutico*: los términos "agente terapéutico" o "agente" se refieren a una entidad molecular que, cuando se administra a un sujeto, tiene un efecto terapéutico, diagnóstico y/o profiláctico y/o provoca un efecto biológico y/o farmacológico deseado. Por ejemplo, en algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico descrito aquí puede ser un agente terapéutico. En algunas modalidades, un agente es otra molécula (por ejemplo, un factor de coagulación, cofactor, etc.) que se coadministra como parte de una terapia de combinación con al menos uno de los anticuerpos descritos en este documento.

[0403] *Cantidad terapéuticamente efectiva*: como se usa en este documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un agente a administrar (por ejemplo, ácido nucleico, fármaco, agente terapéutico, agente de diagnóstico, agente profiláctico, etc.) que es suficiente, cuando se administra a un sujeto que padece o es susceptible de una infección, enfermedad, trastorno y/o afección, para tratar, mejorar los síntomas de, diagnosticar, prevenir y/o retrasar la aparición de la infección, enfermedad, trastorno y/o afección.

[0404] *Resultado terapéuticamente eficaz*: como se usa en el presente documento, el término "resultado terapéuticamente eficaz" significa un resultado que es suficiente en un sujeto que padece o es susceptible de una infección, enfermedad, trastorno y/o afección, para tratar, mejorar los síntomas de , diagnosticar, prevenir y/o retrasar el inicio de la infección, enfermedad, trastorno y/o condición.

[0405] Tratar, tratamiento, terapia: como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" o "terapia" o variantes gramaticales de los mismos se refieren a aliviar parcial o completamente, mejorar, aliviar, retrasar el inicio de, inhibir la progresión de, reducir la gravedad y/o reducción de la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno o afección hemorrágica, por ejemplo, hemofilia. Por ejemplo, "tratar" un trastorno hemorrágico puede referirse a prevenir hemorragias, disminuir la frecuencia y/o severidad de los episodios de sangrado, etc. El tratamiento se puede administrar a un sujeto que no exhibe signos de una enfermedad, trastorno y/o condición y/o a un sujeto que exhibe solamente signos tempranos de una enfermedad, trastorno y/o condición con el propósito de disminuir el riesgo de desarrollar patología asociada con la enfermedad, trastorno y/o afección.

[0406] *Vector*: Un "vector" es una molécula de ácido nucleico, en particular autorreplicante, que transfiere una molécula de ácido nucleico insertada en y/o entre células huésped. El término incluye vectores que funcionan principalmente para la inserción de ADN o ARN en una célula (por ejemplo, integración cromosómica), la replicación de vectores que funcionan principalmente para la replicación de ADN o ARN y vectores de expresión que funcionan para la transcripción y/o traducción de la ADN o ARN. En algunos aspectos, la administración y/o expresión de un ácido nucleico (ADN o ARN, tal como un ARNm) que codifica una molécula de unión descrita aquí puede tener lugar in vitro (por ejemplo, durante la producción de proteína recombinante), mientras que en otros casos puede tener lugar in vivo (por ejemplo, administración de un ARNm a un sujeto), o ex vivo (por ejemplo, ADN o ARN introducido en células autólogas o heterólogas para administración a un sujeto que lo necesite). También se incluyen los vectores que proporcionan más de una de las funciones descritas.

II. Moléculas de enlace anti-FIX y anti-FX

[0407] La presente descripción proporciona anticuerpos que se unen al factor IX y al factor X, así como a porciones de unión al antígeno de los mismos. Estos anticuerpos son capaces de unirse preferencialmente a formas funcionales específicas de estos factores de coagulación. Por ejemplo, en algunas modalidades, los anticuerpos descritos contra FIX se unen preferentemente a FIX activado (FIXa), por ejemplo, FIXa o FIXa libres unidos covalentemente a un imitador del sustrato en el sitio activo (FXa+EGR-CMK). En otras modalidades, los anticuerpos divulgados se unen preferentemente a FIXa-SM sobre FIXa o FIXa zimógeno libre. En aún otras modalidades, los anticuerpos divulgados se unen preferentemente a FIXa libre sobre FIXa-SM o FIX zimógeno. Por el contrario, en algunas modalidades, los anticuerpos descritos contra FX se unen preferentemente al zimógeno de FX (FXz) sobre FX activado (FXa). Esta unión preferencial es crítica para generar moléculas biespecíficas que comprenden un resto anti-FIXa y un resto anti-FXz que puede unirse específica y simultáneamente a FIXa y FXz. El Factor VIII es un cofactor para FIXa que, en presencia de Ca^{2+} y fosfolípidos forma un complejo con FX que convierte el FX al FXa activado. Por lo tanto, la formación de un complejo mediado por anticuerpos entre FIXa y FXz imita el efecto de FVIIIa.

[0408] En otras modalidades más, algunos anticuerpos descritos se unen preferentemente a zimógeno de FIX sobre FIXa o FIXa-SM libre ("anticuerpo anti-FIXz"). Por lo tanto, el anticuerpo anti-FIXz puede usarse para generar una molécula biespecífica que comprende el anticuerpo anti-FIXz y un anticuerpo anti-FX (por ejemplo, un anticuerpo anti-FXz o un anticuerpo anti-FXa).

[0409] En ciertas modalidades, algunos anticuerpos anti-FX descritos se unen preferentemente a FXa sobre FXz ("anticuerpo anti-FXa"). El anticuerpo anti-FXa puede usarse para generar una molécula biespecífica que comprende el anticuerpo anti-FXa y un anticuerpo

anti-FIX (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIXa o un anticuerpo anti-FIXz).

[0410] La formación de complejo mediado por anticuerpo entre FIX y FX puede usarse, por lo tanto, para evitar la terapia de reemplazo de FVIII, en particular, en sujetos que han desarrollado anticuerpos contra FVIII o en riesgo de desarrollar anticuerpos contra FVIII.

[0411] La presente descripción también proporciona una molécula de unión biespecífica que se une a FX (FXz y/o FXa) y a FIX (FIXz y/o FIXa). En una modalidad, la molécula de unión biespecífica puede ser una combinación de uno cualquiera de anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz y uno cualquiera de anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz. En algunas modalidades, la molécula de unión biespecífica se une específicamente a FXz, FIXz y FIXa, pero no tiene unión detectable a FXa. En ciertas modalidades, la molécula de unión biespecífica se une a FIXz, FIXa y FXz con diferente afinidad de unión (por ejemplo, KD). En otras modalidades, la molécula de unión biespecífica se une con una KD menor que 1 µM a cada uno de FIXz, FIXa y FXz (por ejemplo, 8 nM, 2 nM o 20 nM, respectivamente).

(a) Moléculas de unión anti-FIXa

[0412] La presente descripción proporciona moléculas de unión a anti-FIX, por ejemplo, anticuerpos anti-FIX o moléculas que comprenden porciones de unión al antígeno de las mismas, que se unen preferentemente a FIX activado (FIXa) sobre zimógeno de FIX. El factor IX (FIX) se sintetiza por los hepatocitos del hígado como un pre-prozinógeno que requiere una extensa modificación postraduccional. El pre-prozinógeno contiene un pre-péptido (péptido señal hidrofóbico) en su terminal amino que transporta el polipéptido en crecimiento hacia el lumen del Retículo Endoplasmático. Una vez dentro del RE, este péptido de señal se escinde mediante una señal

peptidasa. Un propéptido funciona como un elemento de reconocimiento para una carboxilasa dependiente de vitamina K (γ-glutamilcarboxilasa) que modifica 12 residuos de ácido glutámico en residuos de gammacarboxiglutamilo (Gla). Estos residuos son necesarios para la asociación con la superficie de fosfolípidos aniónicos a través de la unión dependiente de Ca2+.

[0413] La secuencia de aminoácidos de zimógeno pre-pro-FIX se proporciona a continuación (la secuencia señal está subrayada (1-28), la secuencia del propéptido (29-46) está en negrita):

MQRVNMIMAESPGLITICLLGYLLSAEC**TVFLDHENANKILNRPKR**YNSGKLEEFVQGNLERECMEEKC
SFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPCLNGGSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKN
GRCEQFCKNSADNKVVCSCTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSKLTRAETVFPDVDYVNSTEA
ETILDNITQSTQSFNDFTRVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKIT
VVAGEHNIEETEHTEQKRNVIRIIPHHNYNAAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPICIADKEYTNIF
LKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQGDSGGP
HVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNWIKEKTKLT (SEQ ID NO:764)

[0414] Después de la escisión del péptido de señal y el propéptido, FIX está en forma de zimógeno. El zimógeno de FIX circula así como un polipéptido de cadena sencilla de 415 aminoácidos. Ver, Vysotchin y col., J. Biol. Chem. 268: 8436 (1993). En una modalidad, el zimógeno de FIX es los aminoácidos 47 a 461 de la SEQ ID NO: 764. En otra modalidad, el zimógeno de FIX es los aminoácidos 47 a 461 de SEQ ID NO: 764, en donde el resto de aminoácido 180 es alanina en lugar de arginina (es decir, FIX no activable).

[0415] El zimógeno de FIX se activa por FXIa o por el factor de tejido/complejo de FVIIa. La primera división está en Arg191 (Arg145 en la secuencia FIX madura), generando un FIX-alfa inactivo. La segunda escisión en Arg226 (Arg180 en la secuencia FIX madura) elimina 35 aminoácidos del péptido de activación FIX y da como

resultado una molécula catalíticamente activa FIXa-beta. Este FIXa catalíticamente activo no asociado con FVIIIa también se denomina aquí FIXa libre. Este heterodímero resultante se mantiene mediante un puente disulfuro en Cys178-Cys335. La serina proteasa contiene una tríada catalítica de His267, Asp315 y Ser411. Tras la escisión en Arg226, Val227 puede formar un puente de sal con Asp410, que es una característica de las serina proteasas activas. En una modalidad, el FIXa libre consiste en los aminoácidos 47 a 191 de SEQ ID NO: 764 y los aminoácidos 227 a 461 de SEQ ID NO: 764, en donde el aminoácido 178 y el aminoácido 335 de SEQ ID NO: 764 forman un enlace disulfuro.

[0416] Se sabe, sin embargo, que la actividad de FIXa libre es similar a la actividad de FIX zimógeno. La formación del complejo con cofactor FVIIIa representa una segunda fase crítica de activación, después de lo cual el complejo Xase intrínseco alcanza una actividad mejorada aproximadamente 200,000 veces estrictamente específica hacia el sustrato fisiológico FX y restringida a la superficie de plaquetas activadas (van Dieijen et al., J Biol Chem. 1981, 10 de abril; 256 (7):3433-42). Esta activación macromolecular es asistida por agonistas de bajo peso molecular, que incluyen Ca2+ (Mathur y col., Biol. Chem., 272 (1997), págs. 23418-23426). Varias líneas de evidencia indican que la unión de Ca2+ está acompañada por una reorganización conformacional (Bajaj y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89 (1992), págs. 152-156, Enfield y Thompson, Blood, 64 (1984), pp. 821-831). Esta superactiva FIXa en un complejo tenasa se puede imitar mediante la unión covalente de una mímica del sustrato (por ejemplo, Glu-Gly-Arg-clorometilcetona (EGR-CMK)) al sitio activo de FIXa (FXa + EGR-CMK, también llamado FIXa -SM). Por lo tanto, FIXa-SM puede usarse como una herramienta importante para distinguir anticuerpos o porciones de unión al antígeno de los mismos que se unen preferentemente a FIXa superactivo (en el complejo de tenasa) en comparación con FIXa libre.

[0417] Las clorometilcetonas tripéptidas son generalmente aceptadas en el campo como imitadores de sustrato, con la secuencia tripeptídica representando la secuencia de sustrato nativa que es escindida por una enzima particular y la parte CMK permite que este tripéptido se enclava irreversiblemente en el sitio activo ya que reacciona con el sitio activo serina. Como consecuencia, si una enzima está unida a un imitador de sustrato, esto debería representar la forma unida al sustrato, es decir, la conformación activa verdadera. Ver Brandsteter et al. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92 (21): 9796-80, y Hopfner et al. (1999) Structure 7(8):989-96.

[0418] El término "zimógeno de FIX" puede usarse indistintamente en el presente documento con "FIXz", "precursor de FIX", "FIX inactivado", "FIX no activado" o "precursor de FIX no activado". En una modalidad, el zimógeno de FIX (FIXz) incluye un precursor de FIX no activado en el que el péptido de activación (por ejemplo, Péptido de activación 35 que están representados como aminoácidos 146 a 180 de SEQ ID NO: 764 (numeración madura) no se escinde del precursor. El zimógeno de FIX puede incluir cualquier variante de origen natural o modificada por ingeniería genética. Se muestra un ejemplo no limitante de zimógeno de FIX en la SEQ ID NO: 764. En otra modalidad, el zimógeno de FIX es FIX no activable (FIXn), que está diseñado para ser inactivo en presencia del factor XIa, antecedente de tromboplastina plasmática activada. Un ejemplo de FIX no activable puede ser FIX con una mutación de arginina a alanina en la posición 180 (numeración madura) que impide su activación y mantiene el factor IX en forma de zimógeno. (FIXz). FIX zimógeno puede contener opcionalmente un péptido señal y/o propéptido.

[0419] El término "FIX activado" se puede utilizar indistintamente en este documento con "FIXa". En una modalidad, el FIX activado es FIXa de origen natural (también denominado aquí FIXa de tipo salvaje). En otra modalidad, FIXa comprende FIXa no natural,

por ejemplo, variante conformacional FIXa. Por ejemplo, FIXa puede ser un FIXa-SM, que está diseñado para tener la misma conformación que el FIXa natural, de origen natural, unido a su sustrato, FX. En una modalidad particular, FIXa-SM se activa FIX con un sustrato imitar covalentemente unido al sitio activo, que pretende imitar la conformación más activa de FIX activado.

[0420] FIX zimógeno y FIXa pueden incluir variantes FIX. En una modalidad, las variantes de FIX se han clonado, como se describe en las patentes de los Estados Unidos Nos 4,770,999 y 7,700,734, y el ADNc que codifica el factor IX humano se ha aislado, caracterizado y clonado en vectores de expresión (véase, por ejemplo, Choo et al. Nature 299: 178-180 (1982); Fair et al., Blood 64: 194-204 (1984) y Kurachi y col., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 79: 6461-6464(1982)). Una variante particular de FIX, la variante R338L FIX (Padua), caracterizada por Simioni et al, 2009, comprende una mutación de ganancia de función, que se correlaciona con un aumento de casi 8 veces en la actividad de la variante de Padua en relación con la nativa FIJAR. Las variantes de FIX también pueden incluir cualquier polipéptido de FIX que tenga una o más sustituciones de aminoácidos conservativas, que no afecten a la actividad de FIX del polipéptido de FIX.

[0421] Por lo tanto, la presente descripción proporciona un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo aislado) o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente al factor IX activado (FIXa) (por ejemplo, FIXa o FIXa-SM libre), donde el anticuerpo anti-FIXa o la porción de unión al antígeno de la misma se une preferentemente a FIXa en presencia de zimógeno de FIXa y FIX ("anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo").

[0422] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FIXa con una afinidad de unión superior a una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXa o una

porción de unión al antígeno del mismo a FIXz. En una modalidad, la afinidad de unión se expresa como K_D.

[0423] La presente descripción también proporciona un anticuerpo anti-FIXa aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une a FIXa con una afinidad de unión mayor que una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXa o una porción de unión al antígeno del mismo a FIXz. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FIXa con una KD de aproximadamente 100 nM o menos (por ejemplo, 1 nM a 100 nM o 0.1 nM a 100 nM), aproximadamente 95 nM o menos, aproximadamente 90 nM o menos, aproximadamente 85 nM o menos, aproximadamente 80 nM o menos, aproximadamente 75 nM o menos, aproximadamente 70 nM o menos, aproximadamente 65 nM o menos, aproximadamente 60 nM o menos, aproximadamente 55 nM o menos, aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 45 nM o menos, aproximadamente 40 nM o menos, aproximadamente 35 nM o menos, aproximadamente 30 nM o menos, aproximadamente 25 nM o menos, aproximadamente 20 nM o menos, aproximadamente 15 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 5 nM o menos, o aproximadamente 1 nM o menos según se determina mediante un ensayo de Interferometría Bio-Capa (BLI). En otras modalidades, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FIXa con una K_D de aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 9 nM o menos, aproximadamente 8 nM o menos, aproximadamente 7 nM o menos, aproximadamente 6 nM o menos, aproximadamente 5 nM o menos, aproximadamente 4 nM o menos, aproximadamente 3 nM o menos, aproximadamente 2 nM o menos, aproximadamente 1 nM o menos, aproximadamente 0.5 nM o menos, aproximadamente 0.2 nM o menos, aproximadamente 0.1 nM o menos, o aproximadamente 0.05 nM o menos. En otras modalidades más, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FIXa con una K_D de 1 nM a 100 nM, 1 nM a 90 nM, 1 nM a 80 nM, 1

nM a 70 nM, 1 nM a 60 nM, 1 nM a 50 nM, 1 nM a 40 nM, 1 nM a 30 nM, 1 nM a 20 nM, 1 nM a 10 nM, 0.1 nM a 100 nM, 0.1 nM a 90 nM, 0.1 nM a 80 nM, 0.1 nM a 70 nM, 0,1 nM a 60 nM, 0.1 nM a 50 nM, 0.1 nM a 40 nM, 0.1 nM a 30 nM, 0,1 nM a 20 nM, 0.1 nM a 10 nM, o 0.1 nM a 1 nM .

[0424] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en las figuras 3A, 3B y/o 3C. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en las figuras 3A, 3B y/o 3C. En algunos aspectos, el anticuerpo de referencia se selecciona de BIIB-9-484, BIIB-9-440, BIIB-9-882, BIIB-9-460, BIIB-9-433, y cualquier combinación de los mismos.

[0425] En aspectos adicionales, el anticuerpo anti-FIXa o la porción de unión al antígeno del mismo se puede clasificar además en tres clases:

Clase I: anticuerpos anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo que se une preferentemente a FIXa-SM sobre FIXa o FIXz libre (figura 3A anticuerpos);

Clase II: anticuerpos anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo que se une preferentemente a FIXa libre sobre FIXa-SM o FIXz (figura 3B anticuerpos); y

Clase III: anticuerpos anti-FIXa o porción de unión al antígeno del mismo que se une a FIXa y FIXa-SM libre con casi equivalencia, pero que no se asocian de manera apreciable con FIXz (figura 3C anticuerpos).

[0426] En algunas modalidades, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3A. En otras modalidades, el anticuerpo

anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3A. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3B. En otras modalidades, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3B. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3C. En otras modalidades, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3C.

[0427] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, en el que el VH CDR3 comprende

(i) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en secuencias VH CDR3 en las figuras 3A, o

(ii) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en secuencias VH CDR3 en la figura 3A a excepción de 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0428] En otros aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, en el que el VH CDR3 comprende

(i) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en secuencias VH CDR3 en las figuras 3B, o

(ii) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en secuencias VH CDR3 en la figura 3B excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0429] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, en el que el VH CDR3 comprende

(i) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en secuencias VH CDR3 en las figuras 3C, o

(ii) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en secuencias VH CDR3 en la figura 3C excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0430] En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas. En otros aspectos, las sustituciones de aminoácidos son una mutación de regreso.

[0431] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos $ARDX_1X_2X_3X_4X_5X_6YYX_7MDV$ (SEQ ID NO: 753), donde X_1 es V o G, X_2 es G o V, X_3 es G o R, X_4 es Y o V, X_5 es A o S, X_6 es G o D, X_7 es G o ninguno.

[0432] Una persona experta en la técnica entendería que cuando una posición se describe como "ninguna" o "ausente" en una secuencia consenso, tal ausencia no indica una rotura en la cadena polipeptídica. Estos términos simplemente reflejan la aparición de inserciones y deleciones en las cadenas de aminoácidos como se observa en un alineamiento de secuencia múltiple. Por lo tanto, cuando dos secuencias, una de las cuales contiene una inserción de aminoácido, se alinean para generar una secuencia consenso, la secuencia que carece de la inserción tendrá un aminoácido "ausente" ("ninguno") en esa posición. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-

FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de ARDVGGYAGYYGMDV (SEQ ID NO : 905; VH CDR3 para BIIB-9-484; BIIB-9-1335; y BIIB-9-1336), ARDISTDGESSLYYYMDV (SEQ ID NO: 901; BIIB-9-460), ARGPTDSSGYLDMDV (SEQ ID NO: 1186; BIIB-9-882), ARSPRHKVRGPNWFDP (SEQ ID NO: 899; BIIB-9-440) o ARDGPRVSDYYMDV (SEQ ID NO: 912; BIIB-9-619). En algunos aspectos, las secuencias de VH CDR3 descritas en este documento pueden comprender 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0433] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR1 comprende

(i) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la figura 3A, o

(ii) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la figura 3A a excepción de 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0434] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR1 comprende

(i) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la figura 3B, o

(ii) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la figura 3B excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y VH

CDR3, en el que la secuencia VH CDR1 comprende

(i) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la figura 3C, o

(ii) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la figura 3C excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0435] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR2 comprende

(i) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 descritas en la figura 3A, o

(ii) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 descritas en la figura 3A a excepción de 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0436] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR2 comprende

(i) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 descritas en la figura 3B, o

(ii) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 descritas en la figura 3B excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0437] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR2 comprende

(i) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 descritas en la figura 3C, o

(ii) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 descritas en la figura 3C excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0438] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL CDR1, una VL CDR2 y una VL CDR3, en el que la secuencia VL CDR1 comprende

(i) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la figura 3A, o

(ii) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la figura 3A a excepción de 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0439] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VL CDR1, un VL CDR2 y un VL CDR3, en el que la secuencia VL CDR1 comprende

(i) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la figura 3B, o

(ii) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la figura 3B excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0440] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VL CDR1, un VL CDR2 y un VL CDR3, en el que la secuencia VL CDR1 comprende

(i) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia

seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la figura 3C, o

(ii) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la figura 3C excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0441] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL CDR1, una VL CDR2 y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR2 comprende

(i) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2 en la figura 3A, o

(ii) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2 en la figura 3A a excepción de 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0442] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL CDR1, una VL CDR2, y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR2 comprende

(i) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2 en la figura 3B, o

(ii) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2 en la figura 3B excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0443] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL CDR1, una VL CDR2 y una VL CDR3, en el que la secuencia VL CDR2 comprende

(i) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2s en la figura 3C, o

(ii) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia

seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2s en la figura 3C excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0444] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VL CDR1, un VL CDR2 y un VL CDR3, en el que la secuencia VL CDR3 comprende

(i) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 3A, o

(ii) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 3A a excepción de 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0445] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VL CDR1, un VL CDR2 y un VL CDR3, en el que la secuencia VL CDR3 comprende

(i) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 3B, o

(ii) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 3B excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0446] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VL CDR1, un VL CDR2 y un VL CDR3, en el que la secuencia VL CDR3 comprende

(i) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 3C, o

(ii) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 3C excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de

aminoácidos.

[0447] La presente descripción también proporciona un anticuerpo aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FIXa, que comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, y un VL CDR1, un VL CDR2 y un VL CDR3, en donde VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 comprenden VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3A: BIIB-9-605, BIIB-9-475, BIIB-9-477, BIIB-9-479, BIIB-9-480, BIIB-9-558, BIIB-9 -414, BIIB-9-415, BIIB-9-425, BIIB-9-440, BIIB-9-¿452, BIIB-9-460, BIIB-9-461, BIIB-9-465, BIIB-9-564 , BIIB-9-484, BIIB-9-469, BIIB-9-566, BIIB-9-567, BIIB-9-569, BIIB-9-588, BIIB-9-611, BIIB-9-619, BIIB -9-626, BIIB-9-883, BIIB-9-419, BIIB-9-451, BIIB-9-473, BIIB-9-565, BIIB-9-573, BIIB-9-579, BIIB-9-581, BIIB-9-582, BIIB-9-585, BIIB-9-587, BIIB-9-590, BIIB-9-592, BIIB-9-606, BIIB-9-608 BIIB-9-616, BIIB-9-621, BIIB-9-622, BIIB-9-627, BIIB-9-1335, y BIIB-9-1336.

[0448] En algunas modalidades, la descripción incluye un anticuerpo aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FIXa, que comprende un VH CDR1, un VH CDR2, y un VH CDR3, y un VL CDR1, un VL CDR2, y un VL CDR3, en donde VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y el VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 comprenden el VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y el VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3B: BIIB-9-408, BIIB-9-416, BIIB-9-629 o BIIB-9-885.

[0449] En otras modalidades, la descripción proporciona un anticuerpo aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FIXa, que comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, y un VL CDR1, un VL CDR2 y un VL CDR3, donde VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 comprenden VH CDR1, VH

CDR2 y VH CDR3 y VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3C: BIIB-9-607, BIIB-9-471, BIIB-9-472, BIIB-9-439, BIIB-9-446, BIIB-9-568, BIIB-9-615, BIIB-9-628, BIIB-9-882, BIIB-9-884, BIIB-9-886, BIIB-9-887, BIIB-9-888, BIIB-9-889, BIIB-9-433, BIIB-9-445, BIIB-9-470, BIIB-9-625, BIIB-9-1264, BIIB-9-1265, BIIB-9-1266, BIIB-9-1267, BIIB-9-1268, BIIB-9-1269, BIIB-9-1270, BIIB-9-1271, BIIB-9-1272, BIIB-9-1273, BIIB-9-1274, BIIB-9-1275, BIIB-9-1276, BIIB-9-1277, BIIB-9-1278, BIIB-9-1279, BIIB-9-1280, BIIB-9-1281, BIIB-9-1282, BIIB-9-1283, BIIB-9-1284, BIIB-9-1285, BIIB-9-1286 y BIIB-9-1287.

[0450] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 800-844, SEQ ID NOs: 845-889, y SEQ ID NOs: 890-934, respectivamente (VH CDR para anticuerpos de Clase I), y/o VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 935-979, SEQ ID NOs: 980-1024, y SEQ ID NO: 1025-1069, respectivamente (VL CDR para anticuerpos de Clase I).

[0451] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 1070-1073, SEQ ID NOs: 1074-1077, y SEQ ID NOs: 1078-1081, respectivamente (VH CDR para anticuerpos de Clase II), y/o VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 1082-1085, SEQ ID NOs: 1086-1089, y SEQ ID NO: 1090-1093, respectivamente (CDR VL para anticuerpos de Clase II).

[0452] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 1094-1135, SEQ ID NOs: 1136-1177, y SEQ ID NOs: 1178-1219, respectivamente (VH CDR para anticuerpos de Clase III), y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 1220-1261, SEQ ID NOs: 1262-1303, y SEQ ID NO: 1304- 1345, respectivamente (CDR VL para anticuerpos de Clase

III).

[0453] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 815, SEQ ID NO: 860, y SEQ ID NO: 905, respectivamente (VH CDR para el anticuerpo BIIB-9-484) y/o VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995 y SEQ ID NO: 1040, respectivamente (VL CDR para el anticuerpo BIIB-9-484).

[0454] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 843, SEQ ID NO: 888 y SEQ ID NO: 933, respectivamente (VH CDR para el anticuerpo BIIB-9-1335), y/o CDR1 de VL, CDR2 de VL y secuencias de CDR3 de VL que comprenden SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995, y SEQ ID NO: 1040, respectivamente (VL CDR para el anticuerpo BIIB-9-1335).

[0455] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 844, SEQ ID NO: 889 y SEQ ID NO: 934, respectivamente (VH CDR para el anticuerpo BIIB-9-1336), y/o CDR1 de VL, CDR2 de VL y secuencias de CDR3 de VL que comprenden SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995 y SEQ ID NO: 1040, respectivamente (VL CDR para el anticuerpo BIIB-9-1336).

[0456] En otros aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con los anticuerpos BIIB-9-484, BIIB-9-1335, y BIIB-9-1336 y/o se une al mismo epítopo como anticuerpos BIIB-9-484, BIIB-9-1335 y BIIB-9-1336. En ciertos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3, en donde VH CDR3 comprende ARDVGGYAGYYGMDV (SEQ ID NO: 905, BIIB-9-484 VH CDR3), VH CDR2 comprende SISSX1X2SYIYYAX3SVKG (SEQ ID NO: 754), en donde X1 es S, G, o cualquier sustitución

conservativa, X2 es S, E, o cualquier sustitución conservativa, y X3 es D, E , o cualquier sustitución conservativa, VH CDR1 comprende FTFX4SYX5MX6 (SEQ ID NO: 755), en donde X4 es S, G, o cualquier sustitución conservativa, X5 es D, S, o cualquier sustitución conservativa, y X6 es H, N, o cualquier sustitución conservadora. El anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, puede comprender la SEQ ID NO: 815 para VH CDR1, la SEQ ID NO: 860 para VH CDR2, y la SEQ ID NO: 905 para VH CDR3. (VH CDR BIIB-9-484).

[0457] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende

(a1) secuencias VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 854, y SEQ ID NO: 899, respectivamente (VH CDR para anticuerpo BIIB-9-440), y/o VL Secuencias de CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 944, SEQ ID NO: 989, y SEQ ID NO: 1034, respectivamente (VL CDR para anticuerpo BIIB-9-440);

(a2) secuencias VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1102, SEQ ID NO: 1144, y SEQ ID NO: 1186, respectivamente (VH CDR para anticuerpo BIIB-9-882), y/o VL Secuencias de CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1228, SEQ ID NO: 1270, y SEQ ID NO: 1312, respectivamente (VL CDR para anticuerpo BIIB-9-882);

(a3) secuencias VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 811, SEQ ID NO: 856, y SEQ ID NO: 901, respectivamente (VH CDR para anticuerpo BIIB-9-460), y/o VL Secuencias de CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 946, SEQ ID NO: 991, y SEQ ID NO: 1036, respectivamente (VL CDR para anticuerpo BIIB-9-460); o,

(a4) secuencias VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1108, SEQ ID NO: 1150, y SEQ ID NO: 1192, respectivamente (VH CDR para anticuerpo BIIB-9-433), y/o VL Secuencias de CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1234, SEQ ID NO: 1276 y SEQ ID NO: 1318, respectivamente (VL CDR para anticuerpo BIIB-9-433);

[0458] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción

de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 822, SEQ ID NO: 867 y SEQ ID NO: 912, respectivamente (VH CDR para el anticuerpo BIIB-9-619), y/o CDR1 de VL, CDR2 de VL y secuencias de CDR3 de VL que comprenden SEQ ID NO: 957, SEQ ID NO: 1002, y SEQ ID NO: 1047, respectivamente (VL CDR para el anticuerpo BIIB-9-619).

[0459] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende

(i) secuencias VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 843, SEQ ID NO: 888, y SEQ ID NO: 933, respectivamente (VH CDR para anticuerpo BIIB-9-1335), y/o VL Secuencias de CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995, y SEQ ID NO: 1040, respectivamente, (VL CDR para anticuerpo BIIB-9-1335); o,

(ii) secuencias VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 844, SEQ ID NO: 889 y SEQ ID NO: 934, respectivamente (VH CDR para anticuerpo BIIB-9-1336), y/o VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 950, SEQ ID NO: 995, y SEQ ID NO: 1040, respectivamente (VL CDR para anticuerpo BIIB-9-1336).

[0460] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH, en el que el VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121,

123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179 y 181 (SEQ ID NOs: 1, 3 , 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53 , 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69 , 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87 y 89 para anticuerpos de Clase I; SEQ ID NOs: 91, 93, 95 y 97 para anticuerpos de Clase II; y SEQ ID NOs: 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143 , 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179 y 181 para anticuerpos de Clase III).

[0461] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL, donde la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80% , al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277 , 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327 , 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, y 367 (SEQ ID NOs: 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273 y 275 para anticuerpos de Clase I; NOs: 277, 279, 281 y 283 para anticuerpos de Clase II; SEQ ID NOs: 285, 287, 289, 291, 293, 295,

297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315 , 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365 y 367 para anticuerpos de Clase III).

[0462] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, en donde

(i) el VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179 y 181 (SEQ ID NOs: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 , 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71 , 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87 y 89 para anticuerpos de Clase I; SEQ ID NOs: 91, 93, 95 y 97 para anticuerpos de Clase II; y SEQ IDNOs: 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179 y 181 para anticuerpos de Clase III); y,

(ii) la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos

aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365 y 367 (SEQ ID NOs: 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215 , 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273 y 275 para anticuerpos de Clase I; SEQ ID NOs: 277, 279, 281 y 283 para anticuerpos de Clase II; SEQ ID NOs: 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365 y 367 para anticuerpos de Clase III).

[0463] En ciertas modalidades, un anticuerpo anti-FIXa comprende una región variable de cadena pesada de un gen de inmunoglobulina de cadena pesada particular de línea germinal y/o una región variable de cadena ligera de un gen de inmunoglobulina de cadena ligera particular de línea germinal. En algunas modalidades, la secuencia VH del anticuerpo anti-FIXa puede derivarse de una cualquiera de las secuencias de la línea germinal V, D o J y/o la secuencia VL del anticuerpo anti-FIXa puede derivarse de cualquiera de las kappa o lambda secuencia germinal.

[0464] Como se demuestra en este documento, se han preparado anticuerpos humanos específicos para FIXa que comprenden una región

variable de cadena pesada que es el producto de un gen de línea germinal humano o derivado de este. Por consiguiente, en este documento se proporcionan anticuerpos FIXa aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que comprenden una región variable de cadena pesada que es el producto de o derivada de un gen de línea germinal VH humana seleccionado del grupo que consiste en: VH1-18, VH1-46, VH3-21, VH3-30, VH4-31, VH4-39, VH4-0B, VH5-51 y cualquier combinación de los mismos. En modalidades particulares, el gen de la línea germinal VH se selecciona del grupo que consiste en VH1-18.0, VH1-18.1, VH1-18.8, VH1-46.0, VH1-46.4, VH1-46.5, VH1-46.6, VH1-46.7, VH1-46.8. , VH1-46.9, VH3-21.0, VH3-23.0, VH3-23.2, VH3-23.6, VH3-30.0, VH4-31.5, VH4-39.0, VH4-39.5. VH4-0B.4, VH5-51.1, y cualquier combinación de los mismos.

[0465] En otras modalidades, se proporcionan anticuerpos FIXa aislados o porciones de unión al antígeno de los mismos, que comprenden una región variable de cadena pesada que es el producto o derivado de un gen de línea germinal de VL humano seleccionado del grupo que consiste en: VK1-05 , VK1-12, VK1-39, VK2-28, VK3-11, VK3-15, VK3-20, VK4-01 y cualquier combinación de los mismos. En modalidades particulares, el gen de la línea germinal VL se selecciona del grupo que consiste en VK1-05.6, VK1-05.12, VK1-12.0, VK1-12.4, VK1-12.7, VK1-12.10, VK1-12.15, VK1-39.0, VK1-39.3. , VK1-39.15, VK2-28.0, VK2-28.1, VK2-28.5, VK3-11.0, VK3-11.2, VK3-11.6, VK3-11.14, VK3-15.0, VK3-15.8, VK3-15.10, VK3-20.0, VK3-20.1, VK3-20.4, VK3-20.5, VK4-01.0, VK4-01.4, VK4-01.20, y cualquier combinación de los mismos.

[0466] Los anticuerpos descritos en este documento incluyen aquellos que comprenden una región variable de cadena pesada que es el producto de uno de los genes VH de la línea germinal humanos listados anteriormente o que derivan de una región variable de cadena ligera que es el producto de o derivado de uno de los genes VK de la

línea germinal humana listados anteriormente, como se muestra en las figuras.

[0467] Como se usa en el presente documento, un anticuerpo humano comprende regiones variables de cadena pesada y ligera que son "el producto de o derivadas de" una secuencia de línea germinal particular si las regiones variables del anticuerpo se obtienen de un sistema que usa genes de inmunoglobulina de línea germinal humana Dichos sistemas incluyen inmunizar un ratón transgénico que porta genes de inmunoglobulina humana con el antígeno de interés o seleccionar una biblioteca de gen de inmunoglobulina humana mostrada en el fago con el antígeno de interés. Un anticuerpo humano que es "el producto o" derivado de "una línea germinal humana". la secuencia de inmunoglobulina puede identificarse como tal comparando la secuencia de aminoácidos del anticuerpo humano con las secuencias de aminoácidos de las inmunoglobulinas de línea germinal humana y seleccionando la secuencia de inmunoglobulina de línea germinal humana que está más próxima en secuencia (es decir, mayor % de identidad) a la secuencia del anticuerpo humano. Un anticuerpo humano que es "el producto de" o "derivado de" una secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana particular puede contener diferencias de aminoácidos en comparación con la secuencia de la línea germinal, debido, por ejemplo, a mutaciones somáticas de origen natural o introducción intencional de sitio mutación dirigida. Sin embargo, un anticuerpo humano seleccionado típicamente es al menos 90% idéntico en secuencia de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos codificada por un gen de inmunoglobulina de línea germinal humana y contiene residuos de aminoácidos que identifican al anticuerpo humano como humano en comparación con el aminoácido de inmunoglobulina de línea germinal secuencias de otras especies (por ejemplo, secuencias de la línea germinal murina). En ciertos casos, un anticuerpo humano puede tener al menos un 95%, o incluso al menos

un 96%, 97%, 98% o 99% de secuencia de aminoácidos idéntica a la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal. Típicamente, un anticuerpo humano derivado de una secuencia de línea germinal humana particular mostrará no más de 10 diferencias de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En ciertos casos, el anticuerpo humano puede mostrar no más de 5, o incluso no más de 4, 3, 2 o 1 diferencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de la inmunoglobulina de la línea germinal.

[0468] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, en donde

(a1) VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 31 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% , al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 221 (VH y VL de BIIB-9-484, respectivamente);

(a2) VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 19 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% , al menos el 99%, o el 100% idéntico a la SEC ID 209 (VH y VL de BIIB-9-440, respectivamente);

(a3) VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 115 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% , al

menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 301 (VH y VL de BIIB-9-882, respectivamente);

(a4) VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 23 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% , al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 213 (VH y VL de BIIB-9-460, respectivamente);

(a5) VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 127 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% , al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 313 (VH y VL de BIIB-9-433, respectivamente);

(a6) VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 45 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% , al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 235 (VH y VL de BIIB-9-619, respectivamente);

(a7) VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 87 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% , al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 221 (VH y VL de BIIB-9-1335, respectivamente); o

(a8) VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%,

al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 89 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% , al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 221 (VH y VL de BIIB-9-1336, respectivamente).

[0469] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que BIIB-9-1336. En otros aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a un epítopo que solapa el epítopo de BIIB-9-1336. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a una región de epítopo que comprende al menos un aminoácido localizado entre las posiciones de numeración de quimotripsinógeno 91 y 101, 125 y 128, 165 y 179, o 232 y 241 en el secuencia de la cadena pesada de FIXa (correspondiente a las posiciones 76 a 88, 112 a 115, 153 a 167 y 222 a 231, respectivamente en la SEQ ID NO: 758).

[0470] Tal como se usa en la presente memoria, la frase "residuo de aminoácido de numeración de quimotripsinógeno" y sus variantes gramaticales se refieren a la descripción de ciertos aminoácidos en FIX por homología con el quimotripsinógeno de serina proteasa. En la presente descripción, la numeración de quimotripsinógeno dentro del dominio de serina proteasa se usó de acuerdo con Hopfner et al. (EMBO J. 1997; 16: 6626-35). Para la presente descripción, la numeración de quimotripsinógeno solo se usa cuando se indica explícitamente en este documento. La correspondencia entre los residuos de aminoácidos numerados de quimotripsinógeno descritos y la posición de aminoácido es SEQ ID NO: 758 se proporciona en la tabla siguiente:

Correspondencia entre la numeración de quimiotripsinógeno de FIXa y las posiciones de SEQ ID NO: 758

FIXa quimiotripsinógeno numeración de residuos de aminoácidos	Residuo de aminoácido SEQ ID NO: 758
H91	H76
H92	H77
N93	N78
H101	H88
D125	D112
K126	K113
E127	E114
Y128	Y115
R165	R153
Y177	Y165
N178	N166
N179	N167
S232	S222
R233	R223
Y234	Y224
V235	V225
N236	N226
W237	W227
E240	E230
K241	K231
N100	N87
K132	K121
Y137	Y126
R170	R158
T172	T160
F174	F162
T175	T163
H185	H174
E202	E192

G205	G195

[0471] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a un epítopo que comprende al menos uno de los residuos de aminoácidos numeradores de quimiotripsinógeno H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165 , Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240 y K241 en la secuencia de la cadena pesada de FIXa (correspondiente a las posiciones H76, H77, N78, H88, D112, K113, E114, Y115, R153, Y165, N166, N167, S222, R223, Y224, V225, N226, W227, E230 y K231, respectivamente en la SEQ ID NO: 758). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a un epítopo que comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, o 19 residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en los residuos de aminoácido de cuantificación de quimotripsinógeno H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240 y K241 en la secuencia de la cadena pesada de FIXa (correspondientes a las posiciones H76, H77, N78, H88, D112, K113, E114, Y115, R153, Y165, N166, N167, S222 , R223, Y224, V225, N226, W227, E230 y K231, respectivamente en SEQ ID NO: 758).

[0472] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a un epítopo que comprende los residuos de aminoácido de cuantificación de quimotripsinógeno H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178 , N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240 y K241 en la secuencia de la cadena pesada de FIXa (correspondiente a las posiciones H76, H77, N78, H88, D112, K113, E114, Y115, R153, Y165, N166, N167, S222, R223, Y224, V225, N226, W227, E230 y K231, respectivamente en la SEQ ID NO: 758).

[0473] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a un epítopo que consiste en

los residuos de aminoácidos numeradores de quimotripsinógeno H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240 y K241 en la secuencia de la cadena pesada de FIXa (correspondientes a las posiciones H76, H77, N78, H88, D112, K113, E114, Y115, R153 , Y165, N166, N167, S222, R223, Y224, V225, N226, W227, E230 y K231, respectivamente en SEQ ID NO: 758).

[0474] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a un epítopo que comprende los residuos aminoácido numeradores de quimotripsinógeno N93, R165, N178 y R233 en la secuencia de la cadena pesada de FIXa (correspondiente a posiciones N78, R153, N166 y R223, respectivamente en SEQ ID NO: 758).

[0475] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a un epítopo que no comprende al menos uno de los residuos de aminoácidos numeradores de quimiotripsinógeno N100, K132, Y137, R170, T172, F174, T175, H185, E202 y G205 en la secuencia de la cadena pesada de FIXa (correspondiente a las posiciones N87, K121, Y126, R158, T160, F162, T163, H174, E192 y G195, respectivamente en la SEQ ID NO: 758). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a un epítopo que no comprende los residuos de aminoácido numerador de quimotripsinógeno N100, K132, Y137, R170, T172, F174, T175, H185, E202 y G205 en la secuencia de la cadena pesada de FIXa (correspondiente a las posiciones N87, K121, Y126, R158, T160, F162, T163, H174, E192 y G195, respectivamente en la SEQ ID NO: 758).

[0476] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a un epítopo que comprende al menos un residuo de aminoácido en la cadena ligera de FIXa (SEQ ID NO: 756). En algunos aspectos, el epítopo en la cadena ligera de FIXa (SEC ID N°: 756) al que se une el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, es K100.

[0477] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a un epítopo que comprende los residuos de aminoácido numeración de quimotripsinógeno H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179, S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240 y K241 en la secuencia de la cadena pesada de FIXa (correspondiente a las posiciones H76, H77, N78, H88, D112, K113, E114, Y115, R153, Y165, N166, N167, S222, R223, Y224, V225, N226, W227, E230 y K231, respectivamente en la SEQ ID NO: 758) y el resto de aminoácido K100 de la secuencia de la cadena ligera de FIXa (SEQ ID NO: 756). En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a un epítopo que consiste en los residuos de aminoácido numeración de quimotripsinógeno H91, H92, N93, H101, D125, K126, E127, Y128, R165, Y177, N178, N179 , S232, R233, Y234, V235, N236, W237, E240 y K241 en la secuencia de la cadena pesada de FIXa (correspondiente a las posiciones H76, H77, N78, H88, D112, K113, E114, Y115, R153, Y165, N166, N167, S222, R223, Y224, V225, N226, W227, E230 y K231, respectivamente en la SEQ ID NO: 758) y el resto de aminoácido K100 de la secuencia de la cadena ligera de FIXa (SEQ ID NO: 756).

[0478] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a un epítopo que solapa el sitio de unión de FVIIIa a FIXa. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con FVIIIa por la unión a FIXa. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, bloquea la unión de FVIIIa a FIXa.

[0479] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FIXa, comprende secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la secuencia VH CDR1 comprende una secuencia VH CDR1 seleccionada del grupo que consiste en de las secuencias VH CDR1 descritas en la tabla 7 o una

secuencia VH CDR1 descrita en la tabla 7 con una o dos mutaciones.

[0480] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FIXa, comprende secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3, donde la secuencia VH CDR2 comprende una secuencia VH CDR2 seleccionada del grupo que consiste en de las secuencias VH CDR2 descritas en la tabla 7 o una secuencia VH CDR2 descrita en la tabla 7 con una o dos mutaciones.

[0481] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FIXa, comprende secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3, donde la secuencia VH CDR3 comprende una secuencia VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en de la secuencia VH CDR3 descrita en la tabla 7 o una secuencia VH CDR3 descrita en la tabla 7 con una o dos mutaciones.

[0482] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FIXa, comprende secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3, donde la secuencia VL CDR1 comprende una secuencia VL CDR1 seleccionada del grupo que consiste en de secuencias VL CDR1 descritas en la tabla 7 o una secuencia VL CDR1 descrita en la tabla 7 con una o dos mutaciones.

[0483] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FIXa, comprende secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la secuencia VL CDR2 comprende una secuencia VL CDR2 seleccionada del grupo que consiste en de las secuencias VL CDR2 descritas en la tabla 7 o una secuencia VL CDR2 descrita en la tabla 7 con una o dos mutaciones.

[0484] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FIXa, comprende secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3, donde la secuencia VL CDR3 comprende una secuencia VL CDR3 seleccionada del grupo que consiste en de las secuencias VL CDR3 descritas en la tabla 7 o una secuencia VL CDR3 descrita en la tabla 7 con una o dos mutaciones.

[0485] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3, y secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde las secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 y las secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3 comprenden las secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 y las secuencias VL CDR1, CDR2 y CDR3 descritas en la tabla 7, respectivamente.

[0486] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos $FTFX_1SX_2X_3MX_4$ (SEQ ID NO: 2194), en donde X_1 es S, G o E, X_2 es Y o F, X_3 es S, E, G o D, y X_4 es N, V, A o T; y/o,

(ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos $X_5ISX_6X_7X_8X_9X_{10}IYYADSVKG$ (SEQ ID NO: 2195), en donde X_5 es S, A, Y o G, X_6 es S o A, X_7 es S, A, o G, X_8 es S, G, o D, X_9 es S, T o G, y X_{10} es Y o T; y/o,

(iii) la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos $ARDX_{11}GGYAGYYGMDV$ (SEQ ID NO: 2196), en la que X_{11} es L o V.

[0487] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos QASQDIANYLN (SEQ ID NO: 2116); y/o,

(ii) la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos DASNLET (SEQ ID NO: 2142); y/o,

(iii) la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos QQYANFPYT (SEQ ID NO: 2168).

[0488] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos

$FTFX_1SX_2X_3MX_4$ (SEQ ID NO: 2194), en donde X_1 es S, G o E, X_2 es Y o F, X_3 es S, E, G o D, y X_4 es N, V, A o T; y/o,

(ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos $X_5ISX_6X_7X_8X_9X_{10}IYYADSVKG$ (SEQ ID NO: 2195), en donde X_5 es S, A, Y o G, X_6 es S o A, X_7 es S, A, o G, X_8 es S, G, o D, X_9 es S, T o G, y X_{10} es Y o T; y/o,

(iii) la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos $ARDX_{11}GGYAGYYGMDV$ (SEQ ID NO: 2196), en la que X_{11} es L o V; y,

comprende además VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos QASQDIANYLN (SEQ ID NO: 2116); y/o, VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos DASNLET (SEQ ID NO: 2142); y/o, VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos QQYANFPYT (SEQ ID NO: 2168).

[0489] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden una VH CDR1 seleccionada de SEQ ID NOs: 2038 a 2047, una VH CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs: 2064 a 2073, y una VH CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2090 a 2099, y/o VL CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden una VL CDR1 seleccionada de SEQ ID NOs: 2116 a 2125, una VL CDR2 seleccionada de SEQ ID N°s: 2142 a 2151, y una CDR3 de VL seleccionada de SEQ ID NOs: 2168 a 2177.

[0490] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos FTFGSYDMN (SEQ ID NO: 2048); y/o,

(ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos $SISX_1X_2X_3SYIX_4YAX_5SVKG$ (SEQ ID NO: 2197), en donde X_1 es S o D, X_2 es G o S, X_3 es E o A, X_4 es Y o A, y X_5 es E o D; y/o,

(iii) la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos $X_6RDVX_7GYAGX_8YGMDV$ (SEQ ID NO: 2198), en donde X_6 es A o V, X_7 es G o S,

y X_8 es Y o F.

[0491] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos $X_1AX_2X_3X_4IX_5X_6YLN$ (SEQ ID NO: 2199), en la que X_1 es Q, G o E, X_2 es S o N, X_3 es Q o E, X_4 es D o Y, X_5 es A o S, X_6 es N o D; y/o,

(ii) la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos $DAX_7NLX_8X_9$ (SEQ ID NO: 2200), en la que X_7 es S o A, X_8 es E, H o Q, y X_9 es T o Y; y/o,

(iii) la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos $X_{10}QYAX_{11}FPYT$ (SEQ ID NO: 2201), en la que X_{10} es Q o S, y X_{11} es N o R.

[0492] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos FTFGSYDMN (SEQ ID NO: 2048); y/o,

(ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos $SISX_1X_2X_3SYIX_4YAX_5SVKG$ (SEQ ID NO: 2197), en donde X_1 es S o D, X_2 es G o S, X_3 es E o A, X_4 es Y o A, y X_5 es E o D; y/o,

(iii) la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos $X_6RDVX_7GYAGX_8YGMDV$ (SEQ ID NO: 2198), en donde X_6 es A o V, X_7 es G o S, y X_8 es Y o F; y

comprende además VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(iv) la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos $X_1AX_2X_3X_4IX_5X_6YLN$ (SEQ ID NO: 2199), en la que X_1 es Q, G o E, X_2 es S o N, X_3 es Q o E, X_4 es D o Y, X_5 es A o S, X_6 es N o D; y/o,

(v) la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos $DAX_7NLX_8X_9$ (SEQ ID NO: 2200), en la que X_7 es S o A, X_8 es E, H o Q, y X_9 es T o Y; y/o,

(vi) la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos

$X_{10}QYAX_{11}FPYT$ (SEQ ID NO: 2201), en la que X_{10} es Q o S, y X_{11} es N o R.

[0493] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden una VH CDR1 seleccionada de SEQ ID NOs: 2048 a 2052, una VH CDR2 seleccionada de SEQ ID Nos : 2074 a 2078, y una VH CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2100 a 2104, y/o VL CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden una VL CDR1 seleccionada de SEQ ID NOs: 2126 a 2130, una VL CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs: 2152 a 2156, y una VL CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2178 a 2182.

[0494] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos $YTFX_1X_2YX_3MH$ (SEQ ID NO: 2202), en la que X_1 es T o H, X_2 es S, G o H, y X_3 es Y o P; y/o,

(ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos $X_4INPSX_5GX_6TX_7YAQKFQG$ (SEQ ID NO: 2203), en donde X_4 es I o S, X_5 es G o R, X_6 es S o R, y X_7 es S o E; y/o,

(iii) la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos $ARDGPX_8X_9X_{10}DYYMDV$ (SEQ ID NO: 2204), en la que X_8 es R o Q, X_9 es V, D, L o E, y X_{10} es S o V.

[0495] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 2116); y/o, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos DASNRAT (SEQ ID NO: 2116); y/o, (iii) la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos QQRDNWPFT (SEQ ID NO: 2116).

[0496] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos

YTFX$_1$X$_2$YX$_3$MH (SEQ ID NO: 2202), en la que X$_1$ es T o H, X$_2$ es S, G o H, y X$_3$ es Y o P; y/o,

(ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos X$_4$INPSX$_5$GX$_6$TX$_7$YAQKFQG (SEQ ID NO: 2203), en donde X$_4$ es I o S, X$_5$ es G o R, X$_6$ es S o R, y X$_7$ es S o E; y/o,

(iii) la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos ARDGPX$_8$X$_9$X$_{10}$DYYMDV (SEQ ID NO: 2204), en la que X$_8$ es R o Q, X$_9$ es V, D, L o E, y X$_{10}$ es S o V; y

comprende además VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 2116); y/o, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos DASNRAT (SEQ ID NO: 2116); y/o, (iii) la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos QQRDNWPFT (SEQ ID NO: 2116).

[0497] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden una VH CDR1 seleccionada de SEQ ID NOs: 2053 a 2057, una VH CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs : 2079 a 2083, y una VH CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2105 a 2109, y/o VL CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden una VL CDR1 seleccionada de SEQ ID NOs: 2131 a 2135, una VL CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs: 2157 a 2161, y una VL CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2183 a 2187.

[0498] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GSIX$_1$SX$_2$X$_3$YX$_4$WX$_5$ (SEQ ID NO: 2205), en la que X$_1$ es S o A, X$_2$ es S, T, G o V, X$_3$ es S o A, X$_4$ es Y o A, y X$_5$ es G, V, N o S; y/o

(ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos X$_6$IX$_7$X$_8$X$_9$GX$_{10}$TX$_{11}$YNPSLKS (SEQ ID NO: 2206), en donde X$_6$ es S o Y, X$_7$ es S, Y, R, T o Q, X$_8$ es Y, G, P o A, X$_9$ es S o Q, X$_{10}$ es S o K, y X$_{11}$ es Y o Q; y/o,

(iii) la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos ARDKYQDYSX$_{12}$DI, en la que X$_{12}$ es F o V (SEQ ID NO: 2207).

[0499] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos RASQGIDSWLA (SEQ ID NO: 2136); y/o, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos AASSLQS (SEQ ID NO: 2162); y/o, la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos QQANFLPFT (SEQ ID NO: 2188).

[0500] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3, en donde

(i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GSIX$_1$SX$_2$X$_3$YX$_4$WX$_5$ (SEQ ID NO: 2205), en la que X$_1$ es S o A, X$_2$ es S, T, G o V, X$_3$ es S o A, X$_4$ es Y o A, y X$_5$ es G, V, N o S; y/o,

(ii) la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos X$_6$IX$_7$X$_8$X$_9$GX$_{10}$TX$_{11}$YNPSLKS (SEQ ID NO: 2206), en donde X$_6$ es S o Y, X$_7$ es S, Y, R, T o Q, X$_8$ es Y, G, P o A, X$_9$ es S o Q, X$_{10}$ es S o K, y X$_{11}$ es Y o Q; y/o,

(iii) la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos ARDKYQDYSX$_{12}$DI (SEQ ID NO: 2207), en la que X$_{12}$ es F o V; y

comprende además VL CDR1, CDR2 y CDR3, en donde la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos RASQGIDSWLA (SEQ ID NO: 2136); y/o, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos AASSLQS (SEQ ID NO: 2162); y/o, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos QQANFLPFT (SEQ ID NO: 2188).

[0501] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden una VH CDR1 seleccionada de SEQ ID NOs: 2058 a 2063, una VH CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs : 2084 a 2089, y una VH CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2110 a 2115, y/o VL CDR1, CDR2 y secuencias de CDR3 que comprenden una VL CDR1 seleccionada de SEQ ID

NOs: 2136 a 2141, una VL CDR2 seleccionada de SEQ ID NOs: 2162 a 2167, y una VL CDR3 seleccionada de SEQ ID NOs: 2188 a 2193.

[0502] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL, en el que la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntico a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1935, 1939, 1943, 1947, 1951, 1955, 1959, 1963, 1967, 1971, 1975, 1979, 1983, 1987, 1991, 1995, 1999, 2003, 2007, 2011, 2015, 2019, 2023, 2027, 2031 y 2035.

[0503] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL, en el que la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntico a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1937, 1941, 1945, 1949, 1953, 1957, 1961, 1965, 1969, 1973, 1977, 1981, 1985, 1989, 1993, 1997, 2001, 2005, 2009, 2013, 2017, 2021, 2025, 2029, 2033 y 2037.

[0504] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL, en el que

(i) la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente

100% idéntico a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1935, 1939, 1943, 1947, 1951, 1955, 1959, 1963, 1967, 1971, 1975, 1979, 1983, 1987, 1991, 1995, 1999, 2003, 2007, 2011, 2015, 2019, 2023, 2027, 2031 y 2035; y/o,

(ii) la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntico a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1937, 1941, 1945, 1949, 1953, 1957, 1961, 1965, 1969, 1973, 1977, 1981, 1985, 1989, 1993, 1997, 2001, 2005, 2009, 2013, 2017, 2021, 2025, 2029, 2033 y 2037.

[0505] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL, en el que la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a la SEC ID N°: 89 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 96%, al menos un 97%, al menos un 98%, al menos un 99% o 100% idéntico a la SEC ID N°: 221 (VH y VL de BIIB-9-1336 , respectivamente).

[0506] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL, en donde

(a1) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1935 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1937;

(a2) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos

70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1939 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1941;

(a3) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NOs: 1943 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1945;

(a4) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1947 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1949;

(a5) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1951 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1953;

(a6) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1955 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1957;

(a7) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos

97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1959 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1961;

(a8) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1963 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1965;

(a9) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1967 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1969;

(a10) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NOs: 1971 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1973;

(a11) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1975 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1977;

(a12) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1979 y

la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1981;

(a13) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1983 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1985;

(a14) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NOs: 1987 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1989;

(a15) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1991 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1993;

(a16) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1995 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 1997;

(a17) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 1999 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos

80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 2001;

(a18) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 2003 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 2005;

(a19) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 2007 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntico a SEQ ID NO: 2009;

(a20) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NOs: 2011 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntico a SEQ ID NO: 2013;

(a21) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NOs: 2015 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntico a SEQ ID NO: 2017;

(a22) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NOs: 2019 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos

98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 2021;

(a23) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NOs: 2023 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntico a SEQ ID NO: 2025;

(a24) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NOs: 2027 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 2029;

(a25) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NOs: 2031 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 2033; o,

(a26) la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NOs: 2035 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a SEQ ID NO: 2037.

[0507] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL, en el que

(a1) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1935 y 1937, respectivamente (BIIB-9-3595);

(a2) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1939 y 1941,

respectivamente (BIIB-9-3601);

(a3) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1943 y 1945, respectivamente (BIIB-9-3604);

(a4) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1947 y 1949, respectivamente (BIIB-9-3617);

(a5) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1951 y 1953, respectivamente (BIIB-9-3618);

(a6) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1955 y 1957, respectivamente (BIIB-9-3621);

(a7) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1959 y 1961, respectivamente (BIIB-9-3647);

(a8) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1963 y 1965, respectivamente (BIIB-9-3649);

(a9) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1967 y 1969, respectivamente (BIIB-9-3650);

(a10) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1971 y 1973, respectivamente (BIIB-9-3654);

(a11) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1975 y 1977, respectivamente (BIIB-9-3753);

(a12) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1979 y 1981, respectivamente (BIIB-9-3754);

(a13) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1983 y 1985, respectivamente (BIIB-9-3756);

(a14) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1987 y 1989, respectivamente (BIIB-9-3764);

(a15) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1991 y 1993, respectivamente (BIIB-9-3766);

(a16) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 1995 y 1997, respectivamente (BIIB-9-3707);

(a17) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 1999 y 2001, respectivamente (BIIB-9-3709);

(a18) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 2003 y 2005, respectivamente (BIIB-9-3720);

(a19) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2007 y 2009, respectivamente (BIIB-9-3727);

(a20) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2011 y 2013, respectivamente (BIIB-9-3745);

(a21) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2015 y 2017, respectivamente (BIIB-9-3780);

(a22) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2019 y 2021, respectivamente (BIIB-9-3675);

(a23) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 2023 y 2025, respectivamente (BIIB-9-3681);

(a24) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2027 y 2029, respectivamente (BIIB-9-3684);

(a25) la VH y la VL comprenden SEQ ID NOs: 2031 y 2033, respectivamente (BIIB-9-3698); o,

(a26) la VH y la VL comprenden las SEQ ID NOs: 2035 y 2037, respectivamente (BIIB-9-3704).

[0508] En algunos aspectos, la unión de un anticuerpo anti-FIXa descrito en este documento (por ejemplo, BIIB-9-484) a FIXa depende del calcio. En otros aspectos, la unión de un anticuerpo anti-FIXa descrito en este documento a FIXa es independiente del calcio. En otros aspectos más, la unión del anticuerpo anti-FIXa (por ejemplo, BIIB-9-1336) a FIXa es parcialmente dependiente de calcio.

[0509] En algunos aspectos, un anticuerpo anti-FIXa descrito en la presente memoria, por ejemplo, BIIB-9-1336, puede aumentar la actividad amidolítica de FIXa. En algunos aspectos, un anticuerpo anti-FIXa descrito en este documento (por ejemplo, BIIB-9-1336, o un anticuerpo biespecífico que comprende BIIB-9-1336) puede aumentar la velocidad de escisión del sustrato (por ejemplo, ADG299) mediante FIXa. En algunos aspectos, la unión de un anticuerpo anti-FIXa

descrito en este documento, por ejemplo, BIIB-9-1336, a FIXa puede aumentar la actividad amidolítica de FIXa en al menos 2 veces, al menos 3 veces, o al menos 4 veces. En algunos aspectos, la unión de un anticuerpo anti-FIXa descrito en la presente, por ejemplo, BIIB-9-1336, a FIXa puede aumentar la actividad amidolítica de FIXa en al menos un 10%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40% , al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 100%, al menos 120%, al menos 140%, al menos 160%, al menos 180% , al menos 200%, al menos 220%, al menos 240%, al menos 260%, al menos 280%, al menos 300%, al menos 320%, al menos 340%, al menos 360%, al menos 380% , al menos 400%, al menos 420%, al menos 440%, al menos 460%, al menos 480% o al menos 500%.

[0510] La presente descripción proporciona un método para aumentar la actividad amidolítica de FIXa que comprende administrar un anticuerpo anti-FIXa descrito aquí, por ejemplo, BIIB-9-1336 o un anticuerpo biespecífico que comprende BIIB-9-1336, a un sujeto que lo necesita.

[0511] En algunos aspectos, un anticuerpo anti-FIXa descrito en este documento puede aumentar la velocidad de inhibición de FIXa por anti-trombina III (ATIII). En algunos aspectos, un anticuerpo anti-FIXa descrito en este documento (por ejemplo, BIIB-9-1336, o un anticuerpo biespecífico que comprende BIIB-9-1336) puede aumentar la velocidad de inhibición de FIXa por ATIII. En algunos aspectos, la velocidad de inhibición de FIXa por ATIII aumenta al menos 2 veces, al menos 3 veces o al menos 4 veces. En otros aspectos, la unión de un anticuerpo anti-FIXa descrito aquí, por ejemplo, BIIB-9-1336, a FIXa puede aumentar la tasa de inhibición de FIXa por ATIII en al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, en al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 100%, al menos 120%, al menos 140%, al menos 160%, a al menos 180%, al menos 200%, al menos 220%, al menos 240%, al menos 260%, al menos

280%, al menos 300%, al menos 320%, al menos 340%, al menos 360%, a al menos 380%, o al menos 400%.

[0512] La presente descripción proporciona un método para aumentar la velocidad de inhibición de FIXa por ATIII que comprende administrar anticuerpo anti-FIXa descrito aquí, por ejemplo, BIIB-9-1336 o un anticuerpo biespecífico que comprende BIIB-9-1336, a un sujeto que lo necesita.

(b) Moléculas de unión a anti-FIXz

[0513] La presente descripción proporciona por lo tanto un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo aislado) o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente al zimógeno de FIX (FIXz), donde el anticuerpo o porción de unión al antígeno del mismo se une preferentemente a FIXz en presencia de FIXa y FIXz ("anticuerpo anti-FIXz o porción de unión al antígeno del mismo").

[0514] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FIXz con una afinidad de unión superior a una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXz o porción de unión al antígeno del mismo a FIXa (por ejemplo, FIXa libre o FIXa-SM).

[0515] La presente descripción también proporciona un anticuerpo anti-FIXz aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une a FIXz con una afinidad de unión superior a una afinidad de unión del anticuerpo anti-FIXz o una porción de unión al antígeno del mismo a FIXa. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FIXz con una KD de aproximadamente 100 nM o menos, aproximadamente 95 nM o menos, aproximadamente 90 nM o menos, aproximadamente 85 nM o menos, aproximadamente 80 nM o menos, aproximadamente 75 nM o menos, aproximadamente 70 nM o menos, aproximadamente 65 nM o menos, aproximadamente 60 nM o menos, aproximadamente 55 nM o menos,

aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 45 nM o menos, aproximadamente 40 nM o menos, aproximadamente 35 nM o menos, aproximadamente 30 nM o menos, aproximadamente 25 nM o menos, aproximadamente 20 nM o menos, aproximadamente 15 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 5 nM o menos, o aproximadamente 1 nM o menos como se determina mediante un ensayo de Interferometría Bio-Capa (BLI). En otras modalidades, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FIXz con una KD de aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 9 nM o menos, aproximadamente 8 nM o menos, aproximadamente 7 nM o menos, aproximadamente 6 nM o menos, aproximadamente 5 nM o menos, aproximadamente 4 nM o menos, aproximadamente 3 nM o menos, aproximadamente 2 nM o menos, aproximadamente 1 nM o menos, aproximadamente 0.5 nM o menos, aproximadamente 0.2 nM o menos, aproximadamente 0.1 nM o menos, o aproximadamente 0.05 nM o menos.

[0516] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3D. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3D. En algunos aspectos, el anticuerpo de referencia es BIIB-9-578.

[0517] En aspectos adicionales, el anticuerpo anti-FIXz o la porción de unión al antígeno del mismo también puede denominarse Clase IV: anticuerpos anti-FIXz o porción de unión al antígeno del mismo que se une preferentemente a FIXz sobre FIXa o FIXa-SM libre (anticuerpos figura 3D).

[0518] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, en el que el VH CDR3 comprende

(i) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en secuencias VH CDR3 en la figura 3D, o

(ii) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en secuencias VH CDR3 en la figura 3D excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0519] En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas. En otros aspectos, las sustituciones de aminoácidos son una mutación de regreso.

[0520] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de ARDKYQDYSFDI (SEQ ID NO: 1355; BIIB-9-578). En algunos aspectos, las secuencias de VH CDR3 descritas en este documento pueden comprender 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0521] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y VH CDR3, en donde VH CDR3 comprende SEQ ID NO: 1355 (BIIB-9-578) y la secuencia VH CDR1 comprende

(i) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la figura 3D, o

(ii) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la figura 3D excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0522] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y VH CDR3, en donde VH CDR3 comprende SEQ ID NO: 1355 (BIIB-9-578) y la secuencia VH CDR2 comprende

(i) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 descritas en la figura 3D, o

(ii) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 descritas en la figura 3D excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0523] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende adicionalmente una VL CDR1, una VL CDR2 y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR1 comprende

(i) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la figura 3D, o

(ii) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la figura 3D excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0524] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende adicionalmente una VL CDR1, una VL CDR2 y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR2 comprende

(i) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2 en la figura 3D, o

(ii) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2 en la figura 3D excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0525] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende adicionalmente una VL CDR1, una VL CDR2 y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR3 comprende

(i) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 3D, o

(ii) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 3D excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0526] La presente descripción también proporciona un anticuerpo aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une preferentemente a FIXz, que comprende un VH CDR1, un VH CDR2, y un VH CDR3, y un VL CDR1, un VL CDR2 y un VL CDR3, en donde VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 comprenden VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 de un anticuerpo anti-FIXz seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 3D: BIIB-9-397, BIIB-9-578, BIIB-9-631 y BIIB-9-612.

[0527] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 1346-1349, SEQ ID NOs: 1350-1353, y SEQ ID NOs: 1354 -1357, respectivamente (VH CDR para anticuerpos de Clase IV), y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 1358-1361, SEQ ID NOs: 1362-1365, y SEQ ID NO: 1366- 1369, respectivamente (VL CDR para anticuerpos de Clase IV).

[0528] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 1347, SEQ ID NO: 1351, y SEQ ID NO: 1355, respectivamente (VH CDR para anticuerpos BIIB-9-578), y/o secuencias VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NO: 1359, SEQ ID NO: 1363, y SEQ ID NO: 1367, respectivamente (VL CDR para anticuerpos BIIB-9-578).

[0529] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH, en el que el VH

comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80% , al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntico a un secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 183, 185, 187 y 189.

[0530] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL, donde la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 369, 371, 373 y 375.

[0531] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, en donde

(i) el VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idénticos a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 183, 185, 187 y 189 ; y,

(ii) la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos

aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntico a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 369, 371, 373 y 375.

[0532] En ciertas modalidades, un anticuerpo anti-FIXz comprende una región variable de cadena pesada de un gen de inmunoglobulina de cadena pesada particular de línea germinal y/o una región variable de cadena ligera de un gen de inmunoglobulina de cadena ligera particular de línea germinal. En algunas modalidades, la secuencia VH del anticuerpo anti-FIXz puede derivarse de una cualquiera de las secuencias de la línea germinal V, D o J y/o la secuencia VL del anticuerpo anti-FIXz puede derivarse de cualquiera de kappa o lambda secuencia germinal.

[0533] Como se demuestra en el presente documento, se han preparado anticuerpos humanos específicos para FIXz que comprenden una región variable de la cadena pesada que es el producto de un gen de línea germinal humano o derivado de este. De acuerdo con esto, se proporcionan anticuerpos FIXz aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que comprenden una región variable de cadena pesada que es el producto o derivado de un gen de línea germinal de VH humano seleccionado del grupo que consiste en: VH1-18, VH1-46, VH3-21, VH3-30, VH4-31, VH4-39, VH4-0B, VH5-51 y cualquier combinación de los mismos. En modalidades particulares, el gen de la línea germinal VH se selecciona del grupo que consiste en VH1-18.0, VH1-18.1, VH1-18.8, VH1-46.0, VH1-46.4, VH1-46.5, VH1-46.6, VH1-46.7, VH1-46.8, VH1-46.9, VH3-21.0, VH3-23.0, VH3-23.2, VH3-23.6, VH3-30.0, VH4-31.5, VH4-39.0, VH4-39.5, VH4-0B.4, VH5-51.1, y cualquier combinación de los mismos.

[0534] En otras modalidades, se proporcionan anticuerpos FIXa aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que

comprenden una región variable de cadena pesada que es el producto o derivado de un gen de línea germinal de VL humano seleccionado del grupo que consiste en: VK1-05 , VK1-12, VK1-39, VK2-28, VK3-11, VK3-15, VK3-20, VK4-01 y cualquier combinación de los mismos. En modalidades particulares, el gen de la línea germinal VL se selecciona del grupo que consiste en VK1-05.6, VK1-05.12, VK1-12.0, VK1-12.4, VK1-12.7, VK1-12.10, VK1-12.15, VK1-39.0, VK1-39.3, VK1-39.15, VK2-28.0, VK2-28.1, VK2-28.5, VK3-11.0, VK3-11.2, VK3-11.6, VK3-11.14, VK3-15.0, VK3-15.8, VK3-15.10, VK3-20.0, VK3-20.1, VK3-20.4, VK3-20.5, VK4-01.0, VK4-01.4, VK4-01.20, y cualquier combinación de los mismos.

[0535] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, donde el VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99% o el 100% idéntico a la SEQ ID NO: 185 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 70%, al menos un 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a la SEQ ID NO: 371 (VH y VL del anticuerpo BIIB-9-578, respectivamente).

(c) Moléculas de unión a anti-FXz

[0536] La presente descripción también proporciona moléculas de unión anti-FX, por ejemplo, anticuerpos anti-FX o moléculas que comprenden fragmentos de unión a FX de los mismos, que se unen específicamente a FX. En algunos aspectos de la presente descripción, las moléculas de unión anti-FX descritas, por ejemplo, anticuerpos anti-FX o moléculas que comprenden fragmentos de unión a FX de las mismas, se unen preferentemente al zimógeno de FX (FXz) (referido a lo largo de la presente descripción como "anticuerpo anti-FXz").

[0537] El factor X es una glucoproteína dependiente de

vitamina K con un peso molecular de 58.5 kDa, que se secreta desde las células hepáticas al plasma como un zimógeno. Inicialmente, el factor X se produce como un prepropéptido con un péptido de señal que consiste en un total de 488 aminoácidos. La secuencia de aminoácidos del zimógeno de FX (FXz) se proporciona a continuación (la secuencia de señal (1-23) está subrayada y el propéptido (24-40) está redondeado):

MGRPLHLVLLSASLAGLLLLGES**LFIRREQANNILARVTR**ANSFLEEMKKGHLERECMEETCSYEEARE VFEDSDKTNEFWNKYKDGDQCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCELFTRKLCSLDNGDCDQ FCHEEQNSVVCSCARGYTLADNGKACIPTGPYPCGKQTLERRKRSVAQATSSSGEAPDSITWKPYDAAD LDPTENPFDLLDFNQTQPERGDNNLTRIVGGQECKDGECPWQALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAAH CLYQAKRFKVRVGDRNTEQEEGGEAVHEVEVVIKHNRFTKETYDFDIAVLRLKTPITFRMNVAPACLPE RDWAESTLMTQKTGIVSGFGRTHEKGRQSTRLKMLEVPYVDRNSCKLSSSFIITQNMFCAGYDTKQEDA CQGDSGGPHVTRFKDTYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPKAKSHAPEVIT SSPLK (SEQ ID NO:765)

[0538] El péptido de señal se escinde mediante peptidasa señal durante la exportación al retículo endoplásmico. La secuencia del propéptido se escinde después de que tuvo lugar la carboxilación gamma en los primeros 11 residuos de ácido glutámico en el extremo N de la cadena N-terminal madura. Se produce un paso de procesamiento adicional por escisión entre Arg182 y Ser183. Esta etapa de procesamiento también conduce de manera concomitante a la eliminación del tripéptido Arg180-Lys181-Arg182. El zimógeno del factor X segregado resultante consiste en una cadena ligera N-terminal de 139 aminoácidos (M, 16,200) (es decir, aminoácidos 41 a 179 de la SEQ ID NO: 765) y una cadena pesada C-terminal de 306 aminoácidos (M, 42,000) (es decir, los aminoácidos 183 a 488 de SEQ ID NO: 765), que están unidos covalentemente a través de un puente disulfuro entre Cys172 y Cys342. Las etapas posteriores de procesamiento

postraduccional incluyen la β-hidroxilación de Asp103 así como la glicosilación de tipo N y O.

[0539] El zimógeno de FX se puede escindir en su cadena pesada entre Arg234 e Ile235 (que corresponde a SEQ ID NO: 765) por el factor IXa y en consecuencia se activa después de la liberación de un péptido de activación.

[0540] El término "zimógeno FX" puede usarse indistintamente en el presente documento con "FXz", "precursor de FX", "FX inactivado", "FX no activado" o "precursor de FX no activado". En una modalidad, zimógeno de FX (FIXz) incluye precursor de FX no activado en el que el péptido de activación (por ejemplo, péptido de activación de 52 aminoácidos que se representan como aminoácidos 183 a 234 de SEQ ID NO: 765 (numeración madura) no está escindido del precursor. El zimógeno de FIX puede incluir cualquier variante de origen natural o modificado por ingeniería genética. Se muestra un ejemplo no limitante de zimógeno de FX en la SEQ ID NO: 765. En otra modalidad, el zimógeno de FX es FX no activable (FXn), que es diseñado para ser inactivo en presencia de Factor FIXa. Un ejemplo de FX no activable puede ser FX con una mutación de arginina a alanina en la posición 194 (numeración madura) que impide su activación y mantiene el factor X en forma de zimógeno (FXz) FX zimógeno puede contener opcionalmente un péptido señal y/o propéptido.

[0541] El término "FX activado" se puede utilizar indistintamente en este documento con "FXa". En una modalidad, el FX activado es FXa de origen natural, de origen natural (también referido aquí como "FXa de tipo salvaje"). En otra modalidad, FXa comprende FXa no natural, por ejemplo, variante conformacional de FXa. Por ejemplo, FXa puede ser un FXa-SM, que está diseñado para tener una conformación similar al sustrato unido al FXa. En una modalidad particular, FXa-SM es FX activado con un imitador de sustrato unido covalentemente al sitio activo.

[0542] La presente descripción proporciona un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo aislado) o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FXz, donde el anticuerpo anti-FX o la porción de unión al antígeno del mismo se une preferentemente a FXz en presencia de FXz y FXa. En una modalidad, el FXa es FXa unido covalentemente a un imitador de sustrato (es decir, Glu-Gly-Arg-clorometilcetona (EGR-CMK)).

[0543] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FXz con una afinidad de unión superior a una afinidad de unión del anticuerpo o porción de unión al antígeno del mismo a FXa. La presente descripción también proporciona un anticuerpo anti-FX aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une a FXz con una afinidad de unión superior a una afinidad de unión del anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo a FXa.

[0544] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FXz con una KD de aproximadamente 100 nM o menos, aproximadamente 95 nM o menos, aproximadamente 90 nM o menos, aproximadamente 85 nM o menos, aproximadamente 80 nM o menos, aproximadamente 75 nM o menos, aproximadamente 70 nM o menos, aproximadamente 65 nM o menos, aproximadamente 60 nM o menos, aproximadamente 55 nM o menos, aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 45 nM o menos, aproximadamente 40 nM o menos, aproximadamente 35 nM o menos, aproximadamente 30 nM o menos, aproximadamente 25 nM o menos, aproximadamente 20 nM o menos, aproximadamente 15 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 5 nM o menos, o aproximadamente 1 nM o menos como determinado por un ensayo BLI.

[0545] En otras modalidades, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FXz con una KD de aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 9 nM o menos,

aproximadamente 8 nM o menos, aproximadamente 7 nM o menos, aproximadamente 6 nM o menos, aproximadamente 5 nM o menos, aproximadamente 4 nM o menos, aproximadamente 3 nM o menos, aproximadamente 2 nM o menos, aproximadamente 1 nM o menos, aproximadamente 0.5 nM o menos, aproximadamente 0.2 nM o menos, aproximadamente 0.1 nM o menos, o aproximadamente 0.05 nM o menos. En aún otras modalidades, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FXz con una KD de 1 nM a 100 nM, 1 nM a 90 nM, 1 nM a 80 nM, 1 nM a 70 nM, 1 nM a 60 nM, 1 nM a 50 nM, 1 nM a 40 nM, 1 nM a 30 nM, 1 nM a 20 nM, 1 nM a 10 nM, 0.1 nM a 100 nM, 0.1 nM a 90 nM, 0.1 nM a 80 nM, 0.1 nM a 70 nM, 0.1 nM a 60 nM, 0.1 nM a 50 nM, de 0.1 nM a 40 nM, de 0.1 nM a 30 nM, de 0.1 nM a 20 nM, de 0.1 nM a 10 nM, o de 0.1 nM a 1 nM.

[0546] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o una porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 12A y figura 12B. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 12A y figura 12B. En algunos aspectos, el anti-FXz o una porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en BIIB-12-915, BIIB-12-917, BIIB-12-932, y cualquier combinación de los mismos.

[0547] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o una porción de unión al antígeno del mismo se une a un sitio de unión al antígeno (por ejemplo, un epítopo) que es sustancialmente igual al sitio de unión al antígeno de cualquier anticuerpo anti-FXz o porción de unión al antígeno del mismo Aquí en. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o porción de unión al antígeno del mismo se une a un sitio de unión al antígeno (por ejemplo, un epítopo) que se solapa

con el sitio de unión al antígeno (por ejemplo, epítope) de un anticuerpo anti-FXz o porción de unión al antígeno del mismo descrito aquí.

[0548] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR3 comprende un

(i) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en secuencias VH CDR3 en la figura 12A o figura 12B; o,

(ii) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en secuencias VH CDR3 en la figura 12A o figura 12B excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0549] En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos o contra-mutaciones.

[0550] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, donde la secuencia de VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos $ARX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7FDX_8$ (SEQ ID NO: 766), en donde X_1 es G o L, X_2 es R o G, X_3 es F o Y, X_4 es P o G, X_5 es R o A, X_6 es G o S, X_7 es R o A, y X_8 es Y o I.

[0551] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR3 consiste o consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos $ARX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7FDX_8$ (SEQ ID NO: 766), donde X_1 es G o L, X_2 es R o G, X_3 es F o Y, X_4 es P o G, X_5 es R o A, X_6 es G o S, X_7 es R o A, y X_8 es Y o I.

[0552] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de ARGRFRPRGRFDY (SEQ ID NO:

1575, BIIB -12-917), ARLGYRGASAFDI (SEQ ID NO: 1589, BIIB-12-932), o ARVGGGYANP (SEQ ID NO: 1573, BIIB-12-915).

[0553] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR1 comprende

(i) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la figura 12A o figura 12B, o

(ii) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la figura 12A o figura 12B excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0554] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR2 comprende

(i) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 descritas en la figura 12A o figura 12B, o

(ii) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 descritas en la figura 12A o figura 12B excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0555] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL CDR1, una VL CDR2, y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR1 comprende

(i) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la figura 12A o figura 12B, o

(ii) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la figura 12A o figura 12B excepto por 1, 2 o 3

sustituciones de aminoácidos.

[0556] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL CDR1, una VL CDR2, y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR2 comprende

(i) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2 en la figura 12A o figura 12B, o

(ii) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2 en la figura 12A o figura 12B excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0557] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL CDR1, una VL CDR2, y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR3 comprende

(i) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 12A o figura 12B, o

(ii) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 12A o figura 12B excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0558] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL CDR1, una VL CDR2, y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR3 consiste o consiste esencialmente en

(i) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 12A o figura 12B, o

(ii) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 12A o figura 12B excepto por 1, 2 o 3

sustituciones de aminoácidos.

[0559] La presente descripción también proporciona un anticuerpo aislado, o porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FXz, que comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3 y un VL CDR1, un VL CDR2 y un VL CDR3 , donde VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 comprenden VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 de un anticuerpo anti-FXz seleccionado del grupo que consiste en BIIB-12-891, BIIB-12-892, BIIB-12-893, BIIB-12-895, BIIB-12-896, BIIB-12-897, BIIB-12-898, BIIB-12-899, BIIB-12-900, BIIB-12-901, BIIB-12-902, BIIB-12-903, BIIB-12-904, BIIB-12-905, BIIB-12-906, BIIB-12 -907, BIIB-12-908, BIIB-12-909, BIIB-12-910, BIIB-12-911, BIIB-12-912, BIIB-12-913, BIIB-12-914, BIIB-12-915 , BIIB-12-916, BIIB-12-917, BIIB-12-918, BIIB-12-919, BIIB-12-920, BIIB-12-921, BIIB-12-922, BIIB-12-923, BIIB-12-924, BIIB-12-926, BIIB-12-927, BIIB-12-928, BIIB-12-929, BIIB-12-930, BIIB-12-931, BIIB-12-932, BIIB-12-933, BIIB-12-934, BIIB-12-935, BIIB-12-936, BIIB-12-937, BIIB-12-1288, BIIB-12-1289, BIIB-12-1290, BIIB-12-1291, BIIB-12-1292, BIIB-12-1293 , BIIB-12-1294, BIIB-12-1295, BIIB-12-1296, BIIB-12-1297, BIIB-12-1298, BIIB-12-1299, BIIB-12-1300, BIIB-12-1301, BIIB-12-1302, BIIB-12-1303, BIIB-12-1304, BIIB-12-1305, BIIB-12-1306, BIIB-12-1307, BIIB-12-1308, BIIB-12-1309, BIIB-12-1310, BIIB-12-1311, BIIB-12-1312, BIIB-12-1313, BIIB-12-1314, BIIB-12-1315, BIIB-12-1316, BIIB-12-1317, BIIB-12-1318, BIIB-12-1319, BIIB-12-1322, BIIB-12-1323, BIIB-12-1324, BIIB-12-1325, BIIB-12-1326, BIIB-12-1327, BIIB-12-1328, BIIB-12-1329, BIIB-12-1330, BIIB-12-1331, BIIB-12-1332, BIIB-12-1333 o BIIB-12-1334.

[0560] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 1393, SEQ ID NO: 1483, y SEQ ID NO: 1573, respectivamente (VH CDRs del anticuerpo BIIB-12-915) y/o VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 1663,

SEQ ID NO: 1753 y SEQ ID NO: 1843, respectivamente (VL CDRs del anticuerpo BIIB-12- 915).

[0561] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1485, y SEQ ID NO: 1575, respectivamente (VH CDRs del anticuerpo BIIB-12-917) y/o VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 1665, SEQ ID NO: 1755 y SEQ ID NO: 1845, respectivamente (VL CDRs del anticuerpo BIIB-12- 917).

[0562] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 1409, SEQ ID NO: 1499 y SEQ ID NO: 1589, respectivamente (VH CDR de anticuerpo BIIB-12-932), y/o CDR1 de VL, CDR2 de VL y secuencias de CDR3 de VL que comprenden SEQ ID NO: 1679, SEQ ID NO: 1769 y SEQ ID NO: 1859, respectivamente (VL CDR de anticuerpo BIIB-12-932).

[0563] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo comprende VH y VL, donde VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411 , 413, 415, 417, 419, 421, 423, 425, 427, 429, 431, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461 , 463, 465, 467, 469, 471, 473, 475, 477, 479, 481, 483, 485, 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531,

533, 535, 537, 539, 541, 543, 545, 547,

[0564] 549, 551, 553 y 555.

[0565] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo comprende VH y VL, en donde el VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 565, 567, 569, 571, 573, 575, 579, 581, 583, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 605, 607, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 621, 623, 625, 627, 629, 631, 633, 635, 637, 639, 641, 643, 645, 647, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 663, 665, 667, 669, 671, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685, 687, 689, 691, 693, 695, 697, 699, 701, 703, 705, 707, 709, 711, 713, 715, 717, 719, 721, 723, 725, 727, 729, 731, 733, 735, 737, 739, 741 y 743.

[0566] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, en donde

(i) el VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntico a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 413, 415, 417, 419, 421, 423, 425, 427, 429, 431, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 445, 447,

449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 469, 471, 473, 475, 477, 479, 481, 483, 485, 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 541, 543, 545, 547, 549, 551, 553 y 555; y

(ii) la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntico a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en 565, 567, 569, 571, 573, 575, 579, 581, 583, 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 605, 607, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 621, 623, 625, 627, 629, 631, 633, 635, 637, 639, 641, 643, 645, 647, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 663, 665, 667, 669, 671, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685, 687, 689, 691, 693, 695, 697, 699, 701, 703, 705, 707, 709, 711, 713, 715, 717, 719, 721, 723, 725, 727, 729, 731, 733, 735, 737, 739, 741 y 743.

[0567] En ciertas modalidades, un anticuerpo anti-FIXa comprende una región variable de cadena pesada de un gen de inmunoglobulina de cadena pesada particular de línea germinal y/o una región variable de cadena ligera de un gen de inmunoglobulina de cadena ligera particular de línea germinal. En algunas modalidades, la secuencia VH del anticuerpo anti-FIXa puede derivarse de una cualquiera de las secuencias de la línea germinal V, D o J y/o la secuencia VL del anticuerpo anti-FIXa puede derivarse de cualquiera de las kappa o lambda secuencia germinal.

[0568] Como se demuestra en este documento, se han preparado anticuerpos humanos específicos para FIXa que comprenden una región variable de cadena pesada que es el producto de un gen de línea germinal humano o derivado de este. Por consiguiente, se proporciona

un anticuerpo anti-FXz o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende un VH y un VL, en el que el VH se deriva de una secuencia de línea germinal de VH1-18, VH1-46, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH4-31, VH4-39, VH4-0B o VH5-51. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, en donde el VL se deriva de una secuencia de línea germinal de VK1-05, VK1-12, VK1-39, VK2-28, VK3- 11, VK3-15, VK3-20 o VK4-01. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL, en donde la VH se deriva de una secuencia de línea germinal de VH1-18.0, VH1-18.1, VH1-18.8, VH1-46.0, VH1-46.4, VH1-46.5, VH1-46.6, VH1-46.7, VH1-46.8, VH1-46.9, VH3-21.0, VH3-23.0, VH3-23.2, VH3-23.6, VH3-30.0, VH4-31.5, VH4-39.0, VH4-39.5. VH4-0B.4, o VH5-51.1, y el VL se deriva de una secuencia de línea germinal de VK1-05.6, VK1-05.12, VK1-12.0, VK1-12.4, VK1-12.7, VK1-12.10, VK1-12.15, VK1 -39.0, VK1-39.3, VK1-39.15, VK2-28.0, VK2-28.1, VK2-28.5, VK3-11.0, VK3-11.2, VK3-11.6, VK3-11.14, VK3-15.0, VK3-15.8, VK3-15.10, VK3-20.0, VK3-20.1, VK3-20.4, VK3-20.5, VK4-01.0, VK4-01.4, VK4-01.20. En algunos aspectos, el VH y/o el VL se derivan de sus respectivas líneas germinales a través de la optimización de la afinidad.

[0569] Los anticuerpos descritos en este documento incluyen aquellos que comprenden una región variable de cadena pesada que es el producto de uno de los genes VH de la línea germinal humanos listados anteriormente o que derivan de una región variable de cadena ligera que es el producto de o derivado de uno de los genes VK de la línea germinal humana listados anteriormente, como se muestra en las figuras.

[0570] Como se usa en este documento, un anticuerpo humano comprende regiones variables de cadena pesada y ligera que son "el producto de" o “derivada de” una secuencia de línea germinal particular si las regiones variables del anticuerpo se obtienen de un

sistema que usa genes de inmunoglobulina de línea germinal humana. Tales sistemas incluyen inmunizar un ratón transgénico que porta genes de inmunoglobulina humana con el antígeno de interés o explorar una biblioteca de gen de inmunoglobulina humana mostrada en el fago con el antígeno de interés. Un anticuerpo humano que es "el producto o" derivado de "una secuencia de inmunoglobulina de línea germinal humana puede ser identificado como tal comparando la secuencia de aminoácidos del anticuerpo humano con las secuencias de aminoácidos de las inmunoglobulinas de línea germinal humana y seleccionando la secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana que está más próxima en secuencia (es decir, el mayor % de identidad) a la secuencia del anticuerpo humano. Un anticuerpo humano que es "el producto de" o "derivado de" una secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana particular puede contener diferencias de aminoácidos en comparación con la secuencia de la línea germinal, debido, por ejemplo, a mutaciones somáticas de origen natural o introducción intencional de sitio mutación dirigida. Sin embargo, un anticuerpo humano seleccionado típicamente es al menos 90% idéntico en secuencia de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos codificada por un gen de inmunoglobulina de línea germinal humana y contiene residuos de aminoácidos que identifican al anticuerpo humano como humano en comparación con el aminoácido de inmunoglobulina de línea germinal secuencias de otras especies (por ejemplo, secuencias de la línea germinal murina). En ciertos casos, un anticuerpo humano puede tener al menos un 95%, o incluso al menos un 96%, 97%, 98% o 99% de secuencia de aminoácidos idéntica a la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal. Típicamente, un anticuerpo humano derivado de una secuencia de línea germinal humana particular mostrará no más de 10 diferencias de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En ciertos casos, el

anticuerpo humano puede mostrar no más de 5, o incluso no más de 4, 3, 2 o 1 diferencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de la inmunoglobulina de la línea germinal.

[0571] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo comprende al menos un VH, en el que el VH comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada de SEQ ID NOS: 423, 427 o 455.

[0572] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo comprende al menos un VL, en el que el VL comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada de SEQ ID NOS: 611, 615 o 643.

[0573] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo comprende al menos un VH y al menos un VL, en donde

(i) al menos un VH comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada de SEQ ID NOS: 423, 427 o 455; y,

(ii) al menos una VL comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada de SEQ ID NOS: 611, 615 o 643.

En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, en donde

(b1) VH y VL comprenden, consisten o consisten esencialmente en SEQ ID NOs: 423 y 611, respectivamente;

(b2) VH y VL comprenden, consisten o consisten esencialmente en SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente; o

(b3) VH y VL comprenden, consisten o consisten esencialmente en las SEQ ID NOs: 455 y 643, respectivamente.

[0574] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, donde el VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al

menos 90%, al menos 95% , al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, o el 100% idéntica a la SEQ ID NO: 423 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 70%, al menos un 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a la SEQ ID NO: 611.

[0575] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, en el que el VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 427 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos del 70%, al menos 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, o el 100% idéntica a la SEQ ID NO: 615.

[0576] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, en el que el VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos un 95%, al menos un 96%, al menos un 97%, al menos un 98%, al menos un 99%, o un 100% idéntico a la SEQ ID NO: 455 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 70%, al menos un 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, o el 100% idénticos a la SEQ ID NO: 643.

[0577] En ciertos aspectos, el presente anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, no tiene unión detectable a FXa. En otros aspectos, una molécula biespecífica de la descripción comprende un anticuerpo anti-FXz, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FXz y no tiene unión detectable a FXa y un anticuerpo anti-FIX que se une específicamente a FIXz y FIXa.

(d) Moléculas de unión a anti-FXa

[0578] La presente descripción proporciona un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo aislado) o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente al factor X activado (FXa), donde el anticuerpo anti-FX o la porción de unión al antígeno del mismo se une preferentemente a FXa en presencia de FXz y FXa. En una modalidad, el FXa es FXa unido covalentemente a un imitador de sustrato (es decir, EGR-CMK).

[0579] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FXa con una afinidad de unión mayor que una afinidad de unión del anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo a FXz. La presente descripción también proporciona un anticuerpo anti-FX aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une a FXa con una afinidad de unión mayor que una afinidad de unión del anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo a FXz.

[0580] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FXa con una KD de aproximadamente 100 nM o menos, aproximadamente 95 nM o menos, aproximadamente 90 nM o menos, aproximadamente 85 nM o menos, aproximadamente 80 nM o menos, aproximadamente 75 nM o menos, aproximadamente 70 nM o menos, aproximadamente 65 nM o menos, aproximadamente 60 nM o menos, aproximadamente 55 nM o menos, aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 45 nM o menos, aproximadamente 40 nM o menos, aproximadamente 35 nM o menos, aproximadamente 30 nM o menos, aproximadamente 25 nM o menos, aproximadamente 20 nM o menos, aproximadamente 15 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 5 nM o menos, o aproximadamente 1 nM o menos según lo determinado por un ensayo BLI.

[0581] En otras modalidades, el anticuerpo anti-FXa, o porción

de unión al antígeno del mismo, se une a FXa con una KD de aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 9 nM o menos, aproximadamente 8 nM o menos, aproximadamente 7 nM o menos, aproximadamente 6 nM o menos, aproximadamente 5 nM o menos, aproximadamente 4 nM o menos, aproximadamente 3 nM o menos, aproximadamente 2 nM o menos, aproximadamente 1 nM o menos, aproximadamente 0.5 nM o menos, aproximadamente 0.2 nM o menos, aproximadamente 0.1 nM o menos, o aproximadamente 0.05 nM o menos. En aún otras modalidades, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a FXa con una KD de 1 nM a 100 nM, 1 nM a 90 nM, 1 nM a 80 nM, 1 nM a 70 nM, 1 nM a 60 nM, 1 nM a 50 nM, 1 nM a 40 nM, 1 nM a 30 nM, 1 nM a 20 nM, 1 nM a 10 nM, 0.1 nM a 100 nM, 0.1 nM a 90 nM, 0.1 nM a 80 nM, 0,1 nM a 70 nM, 0.1 nM a 60 nM, 0.1 nM a 50 nM, 0.1 nM a 40 nM, 0.1 nM a 30 nM, 0.1 nM a 20 nM, 0.1 nM a 10 nM, o 0.1 nM a 1 nM .

[0582] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o una porción de unión al antígeno del mismo, compite de forma cruzada con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 12C. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o la porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos en la figura 12C. En algunos aspectos, el anti-FXa o una porción de unión al antígeno del mismo, se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia, que es BIIB-12-925.

[0583] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o una porción de unión al antígeno del mismo, se une a un sitio de unión al antígeno (por ejemplo, un epítopo) que es sustancialmente igual al sitio de unión al antígeno de cualquier anticuerpo anti-FXa o unión al antígeno porción del mismo descrita aquí. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o porción de unión al antígeno del mismo se une a un sitio de unión al antígeno (por ejemplo, un epítopo) que se solapa

con el sitio de unión al antígeno (por ejemplo, epítope) de un anticuerpo anti-FXa o una porción de unión al antígeno del mismo descrito aquí.

[0584] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR3 comprende

(i) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en secuencias VH CDR3 en la figura 12C; o,

(ii) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia VH CDR3 seleccionada del grupo que consiste en secuencias VH CDR3 en la figura 12C excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0585] En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos o contra-mutaciones.

[0586] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos expuesta como (SEQ ID NO: 1919, BIIB-12-925).

[0587] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR1 comprende

(i) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la figura 12C, o

(ii) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la figura 12C excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0588] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH CDR1, un VH CDR2, y un VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR2 comprende

(i) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 descritas en la figura 12C, o

(ii) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 descritas en la figura 12C excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0589] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL CDR1, una VL CDR2 y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR1 comprende

(i) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la figura 12C, o

(ii) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la figura 12C excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0590] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL CDR1, una VL CDR2, y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR2 comprende

(i) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2 en la figura 12C, o

(ii) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2 en la figura 12C excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0591] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL CDR1, una VL CDR2, y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR3 comprende

(i) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3

descritas en la figura 12C, o

(ii) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 12C excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0592] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VL CDR1, una VL CDR2, y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR3 consiste o consiste esencialmente en

(i) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 12C, o

(ii) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la figura 12C excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0593] La presente descripción también proporciona un anticuerpo aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a FXa, que comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3 y un VL CDR1, un VL CDR2 y un VL CDR3 , donde VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 comprenden VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 de un anticuerpo anti-FXa seleccionado del grupo que consiste en BIIB-12-894, BIIB-12-925, BIIB-12-1320 o BIIB-12-1321.

[0594] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NO: 1911, SEQ ID NO: 1915, y SEQ ID NO: 1919, respectivamente, y/o CDR1 de VL, CDR2 de VL y secuencias de CDR3 de VL que comprenden SEQ ID NO: 1923, SEQ ID NO: 1927 y SEQ ID NO: 1931, respectivamente.

[0595] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o porción

de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, donde el VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 557, 559, 561 y 563.

[0596] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o la porción de unión al antígeno del mismo comprende VH y VL, donde la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 745, 747, 749 y 751.

[0597] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, en donde

(i) el VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 557, 559, 561 y 563 ; y,

(ii) la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al

menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 745, 747, 749 y 751.

[0598] En ciertas modalidades, un anticuerpo anti-FIXa comprende una región variable de cadena pesada de un gen de inmunoglobulina de cadena pesada particular de línea germinal y/o una región variable de cadena ligera de un gen de inmunoglobulina de cadena ligera particular de línea germinal. En algunas modalidades, la secuencia de VH del anticuerpo anti-FXa se puede derivar de una cualquiera de las secuencias de la línea germinal V, D o J y/o la secuencia de VL del anticuerpo anti-FXa se puede derivar de cualquiera de kappa o lambda secuencia germinal.

[0599] Como se demuestra en el presente documento, se han preparado anticuerpos humanos específicos para FXa que comprenden una región variable de cadena pesada que es el producto de o deriva de un gen de línea germinal humano. Por consiguiente, se proporciona un anticuerpo anti-FXa o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende un VH y un VL, en el que el VH se deriva de una secuencia de línea germinal de VH1-18, VH1-46, VH3-21, VH3-23, VH3- 30, VH4-31, VH4-39, VH4-0B o VH5-51. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, en donde el VL se deriva de una secuencia de línea germinal de VK1-05, VK1-12, VK1-39, VK2-28, VK3-11, VK3-15, VK3-20 o VK4-01. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL, en donde la VH se deriva de una secuencia de línea germinal de VH1-18.0, VH1-18.1, VH1-18.8, VH1-46.0, VH1-46.4, VH1-46.5, VH1-46.6, VH1-46.7, VH1-46.8, VH1-46.9, VH3-21.0,

VH3-23.0, VH3-23.2, VH3-23.6, VH3-30.0, VH4-31.5, VH4-39.0, VH4-39.5. VH4-0B.4, o VH5-51.1, y el VL se deriva de una secuencia de línea germinal de VK1-05.6, VK1-05.12, VK1-12.0, VK1-12.4, VK1-12.7, VK1-12.10, VK1-12.15, VK1-39.0, VK1-39.3, VK1-39.15, VK2-28.0, VK2-28.1, VK2-28.5, VK3-11.0, VK3-11.2, VK3-11.6, VK3-11.14, VK3-15.0, VK3-15.8, VK3-15.10 , VK3-20.0, VK3-20.1, VK3-20.4, VK3-20.5, VK4-01.0, VK4-01.4, VK4-01.20. En algunos aspectos, la VH y/o la VL se derivan de sus respectivas líneas germinales a través de la optimización de afinidad.

[0600] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL, donde el VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95% , al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, o el 100% idéntica a la SEQ ID NO: 559 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos del 70%, al menos el 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 747.

(e) Aspectos comunes

[0601] Ciertos aspectos de la presente descripción se refieren a un anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) y anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) descrito aquí que comprende las secuencias de CDR de VH y VL descritas en el presente documento, pero que contienen diferentes secuencias de marco de los anticuerpos descritos en este documento. Dichas secuencias marco se pueden obtener de bases de datos de ADN públicas o referencias publicadas que incluyen secuencias de genes de anticuerpos de línea germinal. Por ejemplo, las secuencias de ADN de la línea germinal para genes de la región variable de la cadena pesada y ligera humana se pueden encontrar en la base de datos de secuencias germinales humanas

"VBase" (disponible en Internet en www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase), así como en Kabat, EA, et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta Edición, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Tomlinson, I. M., et al. (1992) "The Repertoire of Human Germline Secuencias de VH Reveals about Fifty Groups of VH Segments with Different Hypervariable Loops" Mol. Biol. 227:776-798; and Cox, J. P. L. et al. (1994) "A Directory of Human Germ-line VH Segments Reveals a Strong Bias in their Usage" Eur. J. Immunol. 24:827-836; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan expresamente aquí como referencia.

[0602] Las secuencias estructurales ilustrativas para su uso en los anticuerpos descritos en el presente documento son aquellas que son estructuralmente similares a las secuencias estructurales utilizadas por los anticuerpos descritos en este documento. Las secuencias VH CDR1, 2 y 3, y las secuencias CDRl, 2 y 3 de VL, se pueden injertar en regiones marco que tienen la secuencia idéntica a la encontrada en el gen de inmunoglobulina de la línea germinal del que deriva la secuencia estructural, o las secuencias CDR pueden se injertará en regiones marco que contienen una o más mutaciones en comparación con las secuencias de la línea germinal. Por ejemplo, se ha encontrado que en ciertos casos es beneficioso mutar residuos dentro de las regiones marco para mantener o mejorar la capacidad de unión al antígeno del anticuerpo (véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos 5,530,101, 5,585,089, 5,693,762 y 6,180,370 de Queen et. al).

[0603] Los anticuerpos modificados genéticamente descritos en este documento incluyen aquellos en los que se han realizado modificaciones a restos de marco dentro de VH y/o VL, por ejemplo, para mejorar las propiedades del anticuerpo. Típicamente, tales modificaciones de estructura se realizan para disminuir la inmunogenicidad del anticuerpo. Por ejemplo, un enfoque es "revertir"

uno o más residuos del marco a la secuencia correspondiente de la línea germinal. Más específicamente, un anticuerpo que ha sufrido una mutación somática puede contener residuos de estructura que difieren de la secuencia de la línea germinal a partir de la cual se deriva el anticuerpo. Dichos residuos pueden identificarse comparando las secuencias de marco de anticuerpo con las secuencias de la línea germinal a partir de las cuales se deriva el anticuerpo. Para devolver las secuencias de la región marco a su configuración de la línea germinal, las mutaciones somáticas pueden "retromutarse" a la secuencia de la línea germinal mediante, por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio o mutagénesis mediada por PCR. Tales anticuerpos "retromutados" también están destinados a ser abarcados. Otro tipo de modificación de marco implica la mutación de uno o más residuos dentro de la región marco, o incluso dentro de una o más regiones CDR, para eliminar epítopos de células T para reducir así la inmunogenicidad potencial del anticuerpo. Este enfoque también se denomina "desinmunización" y se describe con más detalle en la Publicación de Patente de Estados Unidos No. 20030153043 de Carr et al.

[0604] Otro tipo de modificación de la región variable es mutar los residuos de aminoácidos dentro de las regiones VH y/o CDR1, CDR2 y/o CDR3 para mejorar de ese modo una o más propiedades de unión (por ejemplo, afinidad) del anticuerpo de interés. La mutagénesis dirigida al sitio o la mutagénesis mediada por PCR pueden realizarse para introducir la(s) mutación(es) y el efecto sobre la unión del anticuerpo u otras propiedades funcionales de interés pueden evaluarse en ensayos *in vitro* o *in vivo* como se describe aquí y se proporciona en ejemplos. En algunas modalidades, se introducen modificaciones conservativas (como se discutió anteriormente). Las mutaciones pueden ser sustituciones, adiciones o deleciones de aminoácidos. Además, típicamente no se alteran más de uno, dos, tres,

cuatro o cinco residuos dentro de una región CDR.

[0605] En algunos aspectos, los residuos de metionina en las CDR de los anticuerpos se pueden oxidar, dando como resultado la posible degradación química y la consiguiente reducción en la potencia del anticuerpo. Por consiguiente, también se proporcionan anticuerpos anti-FIX/FX que tienen uno o más residuos de metionina en las CDR de cadena pesada y/o ligera reemplazados con residuos de aminoácidos que no experimentan degradación oxidativa. En una modalidad, los residuos de metionina en las CDR de los anticuerpos descritos en el presente documento se reemplazan por restos de aminoácidos que no experimentan degradación oxidativa. De forma similar, los sitios de desamidación se pueden eliminar de cualquiera de los anticuerpos, particularmente en las CDR.

[0606] En ciertos aspectos, cualquiera de los anticuerpos anti-FIX (por ejemplo, anticuerpos anti-FIXa o anticuerpos anti-FIXz) y anticuerpos anti-FX (por ejemplo, anticuerpos anti-FXa o anticuerpos anti-FXz) descritos en el presente documento pueden ser una IgG. En algunos aspectos, la IgG es una IgG1, una IgG2, una IgG3, una IgG4 o una variante de la misma. En algunos aspectos, cualquiera de los anticuerpos anti-FIX (por ejemplo, anticuerpos anti-FIXa o anticuerpos anti-FIXz) y anticuerpos anti-FX (por ejemplo, anticuerpos anti-FXa o anticuerpos anti-FXz) descritos aquí es un anticuerpo IgG4. En algunos aspectos, un anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) y anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) descrito aquí comprende un IgG4 Fc sin efector.

[0607] En algunos aspectos, la región constante de cadena pesada o fragmento de la misma de un anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) es una región constante IgG. En algunos aspectos, la región constante de IgG

o fragmento de la misma es una región constante de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. En algunos aspectos, un anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) comprende una VL que comprende una región constante de cadena ligera (LC), en donde la región constante LC es una región constante kappa. En algunos aspectos, un anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) comprende una VL que comprende una región constante de cadena ligera (LC), en el que la región constante LC es una región constante lambda.

[0608] En algunos aspectos, un anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) comprende una región constante de cadena pesada (CH). En algunos aspectos, un anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) comprende un dominio CH1, dominio CH2 o dominio CH3.

[0609] En algunos aspectos, una porción de unión al antígeno FIX o FX del mismo comprende un Fab, Fab', F(ab')2, Fv, o un Fv de cadena simple (scFv). En otros aspectos, una porción de unión al antígeno FIX o FX del mismo comprende un Fd, scFv, scFv estabilizado con disulfuro, un Fv unido a disulfuro, un dominio V-NAR, un IgNar, un intracuerpo, un CH2 de IgG, un minicuerpo, un F(ab')3, un tetracuerpo, un triacuerpo, un diacuerpo, un anticuerpo de dominio único, DVD-Ig, Fcab, mAb^2, a $(scFv)_2$ o un scFv-Fc.

[0610] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) descrito en este documento son monoespecíficos. En otros aspectos, el

anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) es biespecífico, triespecífico, tetraespecífico, etc. otros aspectos, el anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) es multiespecífico. En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) es monovalente, bivalente, trivalente, tetravalente, etc. En otros aspectos más, el anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) es multivalente. En aspectos específicos, el anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) es bivalente, por ejemplo, un anticuerpo que comprende varios anticuerpos específicos sitios de unión al antígeno. En aspectos específicos, el anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) es biespecífico, es decir, la molécula puede unirse específicamente a dos antígenos diferentes (por ejemplo, dos epítopos diferentes en la misma molécula o moléculas diferentes). En algunos aspectos específicos, el anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) es bivalente y biespecífico, por ejemplo, un anticuerpo que comprende cuatro sitios de dos enlaces que son capaces de unirse a dos antígenos diferentes (por ejemplo, dos epítopos diferentes en la misma molécula o en moléculas diferentes).

[0611] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) o anticuerpo

anti-FX (por ejemplo, anticuerpo anti-FXa o anticuerpo anti-FXz) descrito en la presente es un anticuerpo humano, un anticuerpo modificado por ingeniería genética, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo optimizado. En algunos aspectos, el anticuerpo optimizado es un anticuerpo optimizado por afinidad. En algunos aspectos, el anticuerpo se ha optimizado para propiedades fisicoquímicas o funcionales deseables, por ejemplo, semivida plasmática extendida, baja agregación, estabilidad térmica, etc.

III. Moléculas Biespecíficas de unión a Anti-FIXa/Anti-FXz

[0612] La presente descripción también proporciona moléculas biespecíficas que comprenden una especificidad anti-FIX (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno descrita en este documento o un anticuerpo anti-FIXz o porción de unión al antígeno del mismo descrita en la presente) unida a una molécula que tiene una segunda especificidad de unión. También se proporcionan moléculas biespecíficas que comprenden una especificidad anti-FX (por ejemplo, un anticuerpo anti-FXz o porción de unión al antígeno del mismo descrita aquí o un anticuerpo anti-FXa o una porción de unión al antígeno del mismo descrita aquí) unidas a una molécula que tiene una segunda especificidad de unión. También se proporciona una molécula biespecífica que comprende (i) una especificidad anti-FIX (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIXa o porción de unión al antígeno descrita en este documento o un anticuerpo anti-FIXz o porción de unión al antígeno del mismo descrita en este documento), unida a (ii) un especificidad anti-FXz (por ejemplo, un anticuerpo anti-FXz o una porción de unión al antígeno del mismo descrita en el presente documento o un anticuerpo anti-FXa o una porción de unión al antígeno del mismo descrita en este documento). Las moléculas biespecíficas descritas en este documento no están limitadas a moléculas biespecíficas con una arquitectura de inmunoglobulina o una

estructura derivada de un anticuerpo, por ejemplo, reorganizando dominios. Las moléculas biespecíficas descritas en el presente documento comprenden también soportes moleculares sobre los que pueden injertarse las CDR descritas en el presente documento o combinaciones de las mismas (por ejemplo, fibronectina III o andamios de tenascina-C).

[0613] En algunos aspectos, la molécula biespecífica compite de forma cruzada con un anticuerpo biespecífico de referencia, en el que el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIXa en la figura 3A y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXz seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FX en la figura 12A y figura 12B. En otros aspectos, la molécula biespecífica compite de forma cruzada con un anticuerpo biespecífico de referencia, en donde el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIXa en la figura 3B y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXz seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXz en la figura 12A y figura 12B. En algunos aspectos, la molécula biespecífica compite de forma cruzada con un anticuerpo biespecífico de referencia, en el que el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIXa en la figura 3C y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXz seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXz en la figura 12A y figura 12B.

[0614] En ciertos aspectos, la molécula biespecífica compite de forma cruzada con un anticuerpo biespecífico de referencia, en el que el anticuerpo biespecífico de referencia comprende un VH y un VL de un anticuerpo anti-FIXz seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIXz en la figura 3D y una VH y una VL de un

anticuerpo anti-FXz seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXz en la figura 12A y figura 12B.

[0615] Otros aspectos de la descripción también proporcionan una molécula biespecífica que compite de forma cruzada con un anticuerpo biespecífico de referencia, en el que el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en anticuerpos anti-FIXa en la Fig. 3A y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXa en la figura 12C. En algunas modalidades, la molécula biespecífica compite de forma cruzada con un anticuerpo biespecífico de referencia, en el que el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIXa en la figura 3B y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXa en la figura 12C. En otras modalidades, la molécula biespecífica compite de forma cruzada con un anticuerpo biespecífico de referencia, donde el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIXa en la figura 3C y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXa en la figura 12C. En otras modalidades más, la molécula biespecífica compite de forma cruzada con un anticuerpo biespecífico de referencia, en donde el anticuerpo biespecífico de referencia comprende un VH y un VL de un anticuerpo anti-FIXz seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIXz en la figura 3D y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXa en la figura 12C.

[0616] En algunos aspectos, la molécula biespecífica se une al mismo epítopo que un anticuerpo biespecífico de referencia, donde el

anticuerpo biespecífico de referencia comprende un VH y un VL de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIXa en la figura 3A y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXz seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXz en la figura 12A y figura 12B. En otros aspectos, la molécula biespecífica se une al mismo epítopo que un anticuerpo biespecífico de referencia, donde el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIXa en la figura 3B y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXz seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXz en la figura 12A y figura 12B. En otros aspectos más, la molécula biespecífica se une al mismo epítopo que un anticuerpo biespecífico de referencia, donde el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIXa en la figura 3C y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXz seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXz en la figura 12A y figura 12B.

[0617] En algunos otros aspectos, la molécula biespecífica se une al mismo epítopo que un anticuerpo biespecífico de referencia, donde el anticuerpo biespecífico de referencia comprende un VH y un VL de un anticuerpo anti-FIXz seleccionado del grupo que consiste en anticuerpos anti-FIXz en la figura 3D y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXz seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXz en la figura 12A y figura 12B. En otros aspectos más, la molécula biespecífica se une al mismo epítopo que un anticuerpo biespecífico de referencia, en el que el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIXz seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIXz en la figura 3D y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXa en la

figura 12C.

[0618] En algunos aspectos, la molécula biespecífica se une al mismo epítopo que un anticuerpo biespecífico de referencia, donde el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIXa en la figura 3A y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXa en la figura 12C. En algunos aspectos, la molécula biespecífica se une al mismo epítopo que un anticuerpo biespecífico de referencia, donde el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FIXa en la figura 3B y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXa en la figura 12C. En otros aspectos, en algunos aspectos, la molécula biespecífica se une al mismo epítopo que un anticuerpo biespecífico de referencia, donde el anticuerpo biespecífico de referencia comprende una VH y una VL de un anticuerpo anti-FIXa seleccionado del grupo que consiste en anticuerpos anti-FIXa en la figura 3C y una VH y una VL de un anticuerpo anti-FXa seleccionado del grupo que consiste en los anticuerpos anti-FXa en la figura 12C.

[0619] En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende

(i) un anticuerpo anti-FIXa, o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende un VH CDR1, un VH CDR2 y un VH CDR3, y un VL CDR1, un VL CDR2 y un VL CDR3, en donde VH CDR1, VH CDR2 , y VH CDR3 y VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 se seleccionan del grupo que consiste en VH CDR1s, VH CDR2s y VH CDR3s y VL CDR1s, VL CDR2s y VL CDR3s de los anticuerpos anti-FIXa (BIIB-9) en las figuras 3A, 3B, 3C y 3D (por ejemplo, las CDR de las figuras 15A, 15B, 15C y 15D); y

(ii) un anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo, que comprende, comprende VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3, y VL

CDR1, VL CDR2 y VL CDR3, en donde VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 y el VL CDR1, VL CDR2 y VL CDR3 se seleccionan del grupo que consiste en VH CDR1s, VH CDR2s y VH CDR3s y VL CDR1s, VL CDR2s y VL CDR3s de los anticuerpos anti-FX (BIIB-12) en las figuras 12A y 12B (por ejemplo, la CDRS de las figuras 15A, 15B, 15C y 15D).

[0620] En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende

(a) un anticuerpo anti-FIX, o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende:

(a1) secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 815, 860, o 905, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 950, 995, o 1040, respectivamente; (BIIB-9-484)

(a2) secuencias VH CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 822, 867, o 912, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 957, 1002, o 1047, respectivamente; (BIIB-9-619)

(a3) secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1347, 1351, o 1355, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 1359, 1363, o 1367, respectivamente; (BIIB-9-578)

(a4) secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 843, 888, o 933, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 978, 1023, o 1068, respectivamente; (BIIB-9-1335) o,

(a5) secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 844, 889, o 934, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 979, 1024, o 1069, respectivamente; (BIIB-9-1336) y,

(b1) un anticuerpo anti-FX, o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende:

(b1) secuencias VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 que comprenden

SEQ ID NOs: 1393, 1483, o 1573, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 1663, 1753, o 1843, respectivamente; (BIIB-12-915)

(b2) secuencias VH CDR1, VH CDR2 y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1395, 1485, o 1575, respectivamente, y/o VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 secuencias que comprenden SEQ ID NOs: 1665, 1755, o 1845, respectivamente; (BIIB-12-917)

(b3) secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1911, 1915, o 1919, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1923, 1927, o 1931, respectivamente; (BIIB-12-925)

(b4) secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1409, 1499, o 1589, respectivamente, y/o VL secuencias CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1679, 1769, o 1859, respectivamente; o (BIIB-12-932)

(b5) secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1433, 1523, o 1613, respectivamente, y/o secuencias VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 que comprenden SEQ ID NOs: 1703, 1793, o 1883, respectivamente (BIIB-12-1306).

[0621] En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende

(a) un anticuerpo anti-FIX, o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende:

(a1) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente; (BIIB-9-484)

(a2) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 45 y 235, respectivamente; (BIIB-9-619)

(a3) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 185 y 371, respectivamente; (BIIB-9-578)

(a4) una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 87 y 221, respectivamente; o (BIIB-9-1335)

(a5) una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 89 y 221,

respectivamente; (BIIB-9-1336)

(b) un anticuerpo anti-FX, o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende:

(b1) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 423 y 611, respectivamente; (BIIB-12-915)

(b2) una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente; (BIIB-12-917)

(b3) una VH y una VL que comprende SEQ ID NOs: 559 y 747, respectivamente; (BIIB-12-925)

(b4) una VH y VL que comprende SEQ ID NOs: 455 y 643, respectivamente; o (BIIB-12-932)

(b5) una VH y una VL que comprende las SEQ ID NOs: 503 y 691, respectivamente. (BIIB-12-1306)

[0622] En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende un anticuerpo anti-FIX, o una porción de unión al antígeno del mismo (es decir, un anticuerpo anti-FIXa o un anticuerpo anti-FIXz o una porción de unión al antígeno del mismo), y un anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno de la misma (es decir, un anticuerpo anti-FXz o anti-FXa o porción de unión al antígeno del mismo) en la que

(i) el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente; (BIIB-9-484) y el anticuerpo anti-FXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 423 y 611, respectivamente; (BIIB-12-915);

(ii) el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente; (BIIB-9-484) y el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente; (BIIB-12-917);

(iii) el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al

antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente; (BIIB-9-484) y el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NO: 559 y 747, respectivamente; (BIIB-12-925);

(iv) el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 31 y 221, respectivamente; (BIIB-9-484) y el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 455 y 643, respectivamente; o (BIIB-12-932);

(v) el anticuerpo anti-FIXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 185 y 371, respectivamente; (BIIB-9-578) y el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL que comprende las SEQ ID NO: 423 y 611, respectivamente; (BIIB-12-915);

(vi) el anticuerpo anti-FIXz, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NO: 185 y 371, respectivamente; (BIIB-9-578) y el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente; (BIIB-12-917);

(vii) el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 45 y 235, respectivamente; (BIIB-9-619) y el anticuerpo anti-FXz, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 427 y 615, respectivamente; o (BIIB-12-917)

(viii) el anticuerpo anti-FIXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende un VH y un VL que comprende las SEQ ID NOs: 45 y 235, respectivamente; (BIIB-9-619) y el anticuerpo anti-FXa, o porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH y una VL

que comprende las SEQ ID NO: 559 y 747, respectivamente; (BIIB-12-925).

[0623] En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende un anticuerpo anti-FIXa, o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende una VH y una VL, en el que la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a una secuencia de VH descrita en la tabla 6 y VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntico a una secuencia de VL descrita en la tabla 6.

[0624] En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende un anticuerpo anti-FIXa o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende una VH CDR1, una VH CDR2 y una VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR1 comprende

(iii) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la tabla 7, o

(iv) una secuencia VH CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR1 descritas en la tabla 7 excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0625] En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende un anticuerpo anti-FIXa o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende una VH CDR1, una VH CDR2 y una VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR2 comprende

(iii) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 en la tabla 7, o

(iv) una secuencia VH CDR2 idéntica a una secuencia

seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR2 en la tabla 7 excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0626] En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende un anticuerpo anti-FIXa o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende una VH CDR1, una VH CDR2 y una VH CDR3, en el que la secuencia VH CDR3 comprende

(iii) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR3 descritas en la tabla 7, o

(iv) una secuencia VH CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VH CDR3 descritas en la tabla 7 excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0627] En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende un anticuerpo anti-FIXa o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende una VL CDR1, una VL CDR2, y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR1 comprende

(v) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la tabla 7, o

(vi) una secuencia VL CDR1 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR1 descritas en la tabla 7 excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0628] En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende un anticuerpo anti-FIXa o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende una VL CDR1, una VL CDR2 y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR2 comprende

(v) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2 en la tabla 7, o

(vi) una secuencia VL CDR2 idéntica a una secuencia

seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR2 en la tabla 7 excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0629] En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende un anticuerpo anti-FIXa o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende una VL CDR1, una VL CDR2 y una VL CDR3, en donde la secuencia VL CDR3 comprende

(v) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la tabla 7, o

(vi) una secuencia VL CDR3 idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias VL CDR3 descritas en la tabla 7 excepto por 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos.

[0630] En algunos aspectos, el anticuerpo anti-FIXa o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende una VH CDR1, una VH CDR2 y una VH CDR3, y VL CDR1, una VL CDR2 y una VL CDR3, seleccionados de VH CDR1, una VH CDR2 y una VH CDR3 y VL CDR1, una VL CDR2 y una VL CDR3 secuencias descritas en la tabla 7.

[0631] Algunos aspectos de la descripción se refieren a una molécula biespecífica que se une específicamente a FIX y FX y luego imita funcionalmente al cofactor de factor VIII activado (FVIIIa) en al menos un ensayo de actividad de FVIIIa. En algunos aspectos, el ensayo de actividad de FVIIIa se selecciona de un ensayo de generación de FXa cromogénico, un ensayo de coagulación de una etapa o la combinación de los mismos. Un aspecto particular de la descripción incluye una molécula biespecífica que se une preferentemente a FIXa (por ejemplo, FIXa en el complejo tenase, por ejemplo, FIXa-SM) sobre FIXa o FIX zimógeno libre y FX zimógeno sobre FXa (por ejemplo, FXa-SM) e imita una actividad activada del cofactor del factor VIII.

[0632] En algunas modalidades, la actividad de FVIIIa alcanza

al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 100%, al menos aproximadamente 105%, al menos aproximadamente 110%, al menos aproximadamente 115%, al menos aproximadamente 120%, al menos aproximadamente 125%, al menos aproximadamente 130%, al menos aproximadamente 135%, al menos aproximadamente 140%, al menos aproximadamente 145%, al menos aproximadamente 150%, al menos aproximadamente 155%, al menos aproximadamente 160%, al menos aproximadamente 165%, al menos aproximadamente 170%, al menos aproximadamente 175%, al menos aproximadamente 180%, al menos aproximadamente 185%, al menos aproximadamente 190%, al menos aproximadamente 195%, o al menos aproximadamente 200% de la actividad que de otro modo se lograría mediante FVIII en el mismo ensayo.

[0633] En modalidades adicionales, la molécula biespecífica es capaz de generar trombina a partir de protrombina, fibrina a partir de fibrinógeno y/o coágulo de fibrina *in vitro* o *in vivo*. En algunas modalidades, la molécula biespecífica se une concurrentemente tanto a FIXa como a FX, según se determina mediante BLI.

[0634] En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende un anticuerpo anti-FIX, o una porción de unión al antígeno del mismo (es decir, un anticuerpo anti-FIXa o un anticuerpo anti-FIXz o una porción de unión al antígeno del mismo), y un anticuerpo anti-FX, o porción de unión al antígeno del mismo (es decir, un anticuerpo anti-

FXz o anti-FXa o porción de unión al antígeno del mismo), en donde la molécula biespecífica muestra una pérdida significativa de actividad en ausencia de fosfolípidos medida en un ensayo de generación de FXa. En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende un anticuerpo anti-FIXa o una proteína de unión al antígeno del mismo (es decir, un anticuerpo anti-FIXa o anti-FIXz o una porción de unión al antígeno del mismo) y un anticuerpo anti-FX o porción de unión al antígeno del mismo (es decir, un anticuerpo anti-FXz o anti-FXa o una porción de unión al antígeno del mismo). En algunos aspectos, la ausencia de fosfolípidos en el ensayo de generación de FXa da como resultado una pérdida de actividad de al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o aproximadamente 100%, con respecto a la actividad medida en presencia de fosfolípidos. En algunos aspectos, la molécula biespecífica muestra una actividad mínima independiente de fosfolípidos en comparación con la actividad independiente de fosfolípidos de un anticuerpo biespecífico de referencia descrito en la Patente de Estados Unidos N° 8.062.635 (por ejemplo, emicizumab, ACE910), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En algunos aspectos, la molécula biespecífica descrita en la presente muestra menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15%, menos de aproximadamente 10% o menos de aproximadamente 5% de la actividad observada para un anticuerpo biespecífico de referencia descrito en la Patente de Estados Unidos No. 8,062,635 (por ejemplo,

emicizumab, ACE910) en un ensayo de generación de FXa en ausencia de fosfolípidos.

[0635] En algún aspecto, la molécula biespecífica descrita en este documento tiene una mayor actividad en un ensayo de generación de trombina activado con factor XIa cuando las vesículas de fosfolípidos sintéticos probadas están compuestas por PS (fosfatidilserina)/PE (fosfatidiletanolamina)/PC (fosfatidilcolina) (20%/40%/40%) que cuando las vesículas de fosfolípidos sintéticos probadas están compuestas de PS/PC (20%/80%). En algunos aspectos, la actividad de la molécula biespecífica descrita en este documento en un ensayo de generación de trombina activada con factor XIa en presencia de vesículas de fosfolípidos que contienen PE (por ejemplo, PS/PE/PC 20%/40%/40%) es al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 100%, al menos aproximadamente 110%, al menos aproximadamente 120%, al menos aproximadamente 130%, al menos aproximadamente 140%, al menos aproximadamente 150%, al menos aproximadamente 160%, al menos aproximadamente 170%, al menos aproximadamente 180%, al menos aproximadamente 190%, al menos aproximadamente 200%, al menos aproximadamente 210%, al menos aproximadamente 220%, al menos aproximadamente 230%, al menos aproximadamente 240%, al menos aproximadamente 250%, al menos aproximadamente 260%, al menos aproximadamente 270%, al menos aproximadamente 280%, al menos aproximadamente 290%, o al menos aproximadamente un 300% más alto que la actividad observada bajo las mismas condiciones experimentales en presencia de vesículas que carecen de PE (por ejemplo, PS/PC 20%/80%).

[0636] En algunos aspectos, la concentración de fosfolípidos que soporta la actividad pico para la molécula biespecífica de la presente descripción es mayor que la concentración de fosfolípidos

que soporta actividad máxima para rFVIII.

[0637] En algunos aspectos, la molécula biespecífica es del isotipo IgG. En algunos aspectos, el isotipo IgG es de la subclase IgG1. En algunos aspectos, el isotipo IgG es de la subclase IgG4.

[0638] En algunos aspectos, la molécula biespecífica es de un formato de IgG biespecífico y se selecciona del grupo que consiste en los anticuerpos biespecíficos en la tabla 2. En algunos aspectos, la molécula biespecífica es de un formato heterodimérico biespecífico.

[0639] En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende dos cadenas pesadas diferentes y dos cadenas ligeras diferentes. En algunos aspectos, la molécula biespecífica comprende dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas diferentes.

[0640] En algunos aspectos, la molécula biespecífica es capaz de controlar o reducir la incidencia de episodios hemorrágicos en un sujeto que tiene hemofilia. En algunos aspectos, la molécula biespecífica es capaz de mantener la homeostasis o en un sujeto que tiene hemofilia.

[0641] En algunos aspectos, la molécula biespecífica es capaz de proporcionar profilaxis de rutina en un sujeto que tiene hemofilia. En algunos aspectos, el sujeto ha desarrollado o se espera que desarrolle anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII.

[0642] En algunos aspectos, la molécula biespecífica descrita en este documento (por ejemplo, un anticuerpo) es un anticuerpo biespecífico (monoclonal) que tiene especificidades de unión para al menos dos sitios diferentes y puede tener cualquier formato. Se ha desarrollado una amplia variedad de formatos de anticuerpos recombinantes en el pasado reciente, por ejemplo anticuerpos biespecíficos bivalentes, trivalentes o tetravalentes. Los ejemplos incluyen la fusión de un formato de anticuerpo IgG y dominios de cadena sencillas (para diferentes formatos véase, por ejemplo, Coloma, MJ, y col., Nature Biotech 15 (1997), 159-163; WO 2001/077342;

Morrison, SL, Nature Biotech 25 (2007), 1233-1234; Holliger, P. et al., Nature Biotech., 23 (2005), 1 126-1 136; Fischer, N., y Leger, O., Pathobiology 74 (2007), 3-14; Shen, J., et. al, J. Immunol. Methods 318 (2007), 65-74; Wu, C, y col., Nature Biotech. 25 (2007), 1290 - 1297).

[0643] El anticuerpo o fragmento biespecífico en este documento también incluye anticuerpos biespecíficos bivalentes, trivalentes o tetravalentes producidos de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO2009/080251; WO2009/080252; WO 2009/080253; WO2009/080254; WO2010/112193; WO2010/115589; WO2010/136172; WO2010/145792; WO2010/145793 y WO2011/117330, todos los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

[0644] En algunos aspectos, la molécula biespecífica, por ejemplo, un anticuerpo, descrito en este documento comprende un Fd, scFv, scFv estabilizado con disulfuro, un Fv unido a disulfuro, un dominio V-NAR, un IgNar, un intracuerpo, un IgG-CH2, un minicuerpo, un F (ab ') 3, un tetracuerpo, un triacuerpo, un diacuerpo, un anticuerpo de dominio único, DVD-Ig, Fcab, mAb2, a (scFv) 2 o un scFv-Fc.

[0645] Los anticuerpos biespecíficos descritos en este documento pueden ser biespecíficos incluso en casos en los que hay más de dos dominios de unión (es decir, el anticuerpo es trivalente o multivalente). Los anticuerpos biespecíficos incluyen, por ejemplo, anticuerpos de cadena sencillas multivalentes, diacuerpos y triacuerpos, así como anticuerpos que tienen la estructura de dominio constante de anticuerpos de longitud completa a los que se unen otros dominios de unión al antígeno (por ejemplo, Fv de cadena simple, un dominio VH y/o El dominio VL, Fab o (Fab)2) se unen a través de uno o más péptidos-enlazadores. Los anticuerpos pueden ser de longitud completa a partir de una única especie, o pueden ser quimerizados o humanizados. Para un anticuerpo con más de dos dominios de unión al

antígeno, algunos dominios de unión pueden ser idénticos, siempre que la proteína tenga dominios de unión para dos antígenos diferentes.

[0646] El término "valente" tal como se usa dentro de la aplicación actual denota la presencia de un número específico de dominios de unión en una molécula de anticuerpo. Como tal, los términos "bivalente", "tetravalente" y "hexavalente" indican la presencia de dos dominios de unión, cuatro dominios de unión y seis dominios de unión, respectivamente, en una molécula de anticuerpo. Los anticuerpos biespecíficos descritos en este documento son al menos "bivalentes" y pueden ser "trivalentes" o "multivalentes" (por ejemplo, "tetravalente" o "hexavalente"). En algunos aspectos, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con la invención es bivalente, trivalente o tetravalente.

[0647] Las técnicas para producir anticuerpos multiespecíficos incluyen, pero no se limitan a, coexpresión recombinante de dos pares de cadenas ligeras de cadena pesada de inmunoglobulina que tienen diferentes especificidades (véase Milstein y Cuello, Nature 305: 537 (1983)), WO 93/08829, y Traunecker et al, EMBO J. 10: 3655 (1991)), y la ingeniería de "perilla en el orificio" (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 5,731,168, la Publicación de Estados Unidos No. 201 1/0287009). Los anticuerpos multiespecíficos también pueden prepararse mediante el diseño de efectos de dirección electrostática para fabricar moléculas de anticuerpos heterocímeros Fc (WO 2009/089004A1); reticulación de dos o más anticuerpos o fragmentos (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 4,676,980, y Brennan y col., Science, 229:81 (1985)); usar cremalleras de leucina o bobinas en espiral para producir anticuerpos biespecíficos (véase, por ejemplo, Kostelny y col., J. Immunol, 148 (5): 1547-1553 (1992) y WO201 1/034605); usar una atadura escindible con furina entre un dominio CL y un dominio VH en una sola unidad VH/VL (ver, por ejemplo, WO2013/119966 y WO2013/055958); usar

tecnología de "diacuerpo" para fabricar fragmentos de anticuerpos biespecíficos (véase, por ejemplo, Hollinger y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 6444-6448 (1993)); usar un cruce de dominio de inmunoglobulina para producir anticuerpos biespecíficos (véase, por ejemplo, WO2009/080251); y el uso de dímeros de Fv de cadena simple (sFv) (véase, por ejemplo, Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994)); y preparar anticuerpos triespecíficos como se describe, por ejemplo, en Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991).

[0648] Las moléculas de unión biespecíficas en el contexto de la presente descripción pueden referirse a una molécula de anticuerpo que comprende dos dominios de unión derivados de anticuerpo, en donde un dominio de unión puede ser un scFv. Uno de los dominios de unión consiste en regiones variables (o partes de las mismas) de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado del mismo, capaz de unirse específicamente a/interactuar con una primera molécula objetivo (por ejemplo, FIXa). El segundo dominio de unión consiste en regiones variables (o partes de las mismas) de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado del mismo, capaz de unirse específicamente a/interactuar con una segunda molécula objetivo (por ejemplo, FXz).

[0649] Los dos dominios/regiones en la molécula de anticuerpo biespecífica están preferiblemente conectados covalentemente entre sí. Esta conexión puede efectuarse directamente, por ejemplo, el dominio 1 [específico para una primera molécula objetivo (humana), por ejemplo, FIXa]-dominio 2 [específico para la segunda molécula objetivo (humana), por ejemplo, FXz] o viceversa. En otros aspectos, esta conexión puede efectuarse a través de una secuencia de unión polipeptídica adicional [dominio l]-[secuencia de unión]-[dominio 2].

[0650] En el caso de que se use un enlazador, este enlazador está en el contexto de la presente descripción de una longitud y secuencia suficientes para asegurar que cada uno de los dominios

primero y segundo puede, independientemente entre sí, retener sus especificidades de unión diferencial. En el contexto de la presente descripción, la secuencia de unión polipeptídica adicional también puede ser un fragmento de un anticuerpo en sí mismo que puede ser, por ejemplo, la parte Fc o uno o más dominios constantes de un anticuerpo.

[0651] En el contexto de la presente descripción, el dominio de unión 1 también puede ser parte de un brazo de anticuerpo 1 y el dominio de unión 2 también puede ser parte de un brazo de anticuerpo 2, o viceversa, donde los dos brazos de anticuerpo están conectados a través de una interfaz. El brazo de anticuerpo 1 consiste en regiones variables (o partes de las mismas) de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado del mismo, capaz de unirse específicamente/interactuar con una molécula objetivo (humana) 1. El brazo 2 de anticuerpo consiste en regiones variables (o partes del mismo) de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado del mismo capaz de unirse específicamente a/interactuar con una molécula objetivo (humana) 2.

[0652] La "interfaz" comprende los residuos de aminoácidos en contacto (u otros grupos no aminoácidos tales como, por ejemplo, grupos carbohidrato) en el primer brazo de anticuerpo que interactúan con uno o más residuos de aminoácidos "de contacto" (u otro aminoácido no aminoácido) grupos) en la interfaz del segundo brazo de anticuerpos. La interfaz preferida es un dominio de una inmunoglobulina tal como un dominio constante (o regiones del mismo) de las cadenas pesadas del anticuerpo, en donde la unión/interacción a través de la interfaz proporciona la heterodimerización de los dos brazos del anticuerpo. Ver p. Ridgway et al. (1996) Protein Eng. 9: 617-621; Publicación internacional No. WO 96/027011; Merchant et al. (1998) Nature Biotech. 16: 677-681; Atwell et al. (1997) J. Mol. Biol. 270:26-35; la solicitud de patente europea EP1870459Al; y las

Publicaciones Internacionales Nos. WO2007/147901, WO2009/089004 y WO 2010/129304, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

[0653] La molécula de anticuerpo biespecífica que se empleará de acuerdo con la descripción puede modificarse adicionalmente usando técnicas convencionales conocidas en la técnica, por ejemplo, usando supresión(es) de aminoácido, inserción(es), sustitución(es), adición(es), y/o recombinación(es) y/o cualquier otra modificación conocida en la técnica, sola o en combinación. Los métodos para introducir tales modificaciones en la secuencia de ADN que subyace a la secuencia de aminoácidos de una cadena de inmunoglobulina son bien conocidos por las personas expertas en la técnica; ver, por ejemplo, Sambrook (1989), loc. cit. Los fragmentos o derivados de los dominios derivados de Ig enumerados definen (poli) péptidos que son partes de las moléculas de anticuerpo anteriores y/o que están modificados por métodos químicos/bioquímicos o biológicos moleculares. Los métodos correspondientes son conocidos en la técnica y se describen entre otros en manuales de laboratorio (véase Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laborator y Manual: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2ª edición (1989) y 3ª edición (2001); Gerhardt et al., Methods for General and Molecular Bacteriology ASM Press (1994); Lefkovits, Immunology Methods Manual: The Comprehensive Sourcebook of Techniques; Academic Press (1997); Golemis, Protein-Protein Interactions: A Molecular Cloning Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press (2002)).

[0654] Los anticuerpos biespecíficos descritos en la presente pueden comprender, por ejemplo, uno o más de los siguientes componentes:

(i) "Fv de cadena simple" o "scFv": fragmentos de anticuerpo que tienen los dominios VH y VL de un anticuerpo, en el que estos dominios están presentes en una única cadena polipeptídica.

Generalmente, el polipéptido scFv comprende además un enlazador polipeptídico entre los dominios VH y VL que permite que el scFv forme la estructura deseada para la unión al antígeno. Las técnicas descritas para la producción de anticuerpos de cadena sencillas se describen, por ejemplo, en Pluckhun en The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Rosenburg y Moore eds. Springer-Verlag, N.Y. 113 (1994), 269-315.

(ii) "Fragmento Fab": formado por una cadena ligera y las regiones CH1 y variable de una cadena pesada. La cadena pesada de una molécula Fab no puede formar un enlace disulfuro con otra molécula de cadena pesada.

(iii) "Fragmento Fab'": contiene una cadena ligera y una porción de una cadena pesada que contiene el dominio VH y el dominio CH1 y también la región entre los dominios CH1 y CH2, de manera que se puede formar un enlace disulfuro intercadena entre las dos cadenas pesadas de dos fragmentos Fab 'para formar una molécula $F(ab')_2$.

(iv) "fragmento $F(ab')_2$": contiene dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas que contienen una porción de la región constante entre los dominios CH1 y CH2, de manera que se forma un enlace disulfuro entre las dos cadenas pesadas. Un fragmento $F(ab')_2$ está así compuesto por dos fragmentos Fab' que se mantienen unidos mediante un enlace disulfuro entre las dos cadenas pesadas. La "región Fv" comprende las regiones variables de las cadenas pesada y ligera, pero carece de las regiones constantes.

[0655] Es de notar que un anticuerpo biespecífico descrito en este documento puede comprender, además del primer dominio (derivado de Ig) definido en la presente invención y el(los) segundo(s) dominio(s) adicional(es) (derivado de Ig), por ejemplo para el aislamiento y/o la preparación de construcciones producidas recombinantemente.

IV. Región constante de anticuerpos

[0656] Una región variable anti-FIX (por ejemplo, región variable anti-FIXa o región variable anti-FIXz) y/o región variable anti-FX (por ejemplo, región variable anti-FXa o región variable anti-FXz) descrita aquí, como monoespecífica, moléculas biespecíficas o multiespecíficas, pueden estar unidas (por ejemplo, unidas o fusionadas covalentemente) a un Fc, por ejemplo, un Fc IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, que puede ser de cualquier alotipo o isoalotipo, por ejemplo, para IgG1: Glm, Glml(a), Glm2(x), Glm3(f), Glml7(z); para IgG2: G2m, G2m23(n); para IgG3:G3m, G3m21(gl), G3m28(g5), G3m11(b0), G3m5(bl), G3ml3(b3), G3ml4(b4), G3ml0(b5), G3ml5(s), G3ml6(t), G3m6(c3), G3m24(c5), G3m26(u), G3m27(v); y para K: Km, Kml, Km2, Km3 (ver, por ejemplo, Jefferies et al. (2009) mAbs 1:1).

[0657] En ciertas modalidades, las regiones variables anti-FIX o anti-FX descritas en este documento están unidas a un Fc que se une a uno o más receptores de Fc activadores (Fcγ1, Fcγlla o Fcγ11la), y de ese modo estimulan la ADCC. En ciertas modalidades, las regiones variables anti-FIX o anti-FX descritas en este documento están unidas a un Fc sin efector o mayormente sin efector, por ejemplo, IgG2 o IgG4.

[0658] Regiones variables anti-FIX o anti-FX descritas en este documento se pueden vincular a una de origen no natural que ocurre región Fc, por ejemplo, un Fc effectorless o un Fc con unión mejorada a uno o más activadores de los receptores de Fc (Fcγl, Fcγlla o Fcγllla)

[0659] Generalmente, las regiones variables descritas en la presente pueden unirse a un Fc que comprende una o más modificaciones, típicamente para alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo, tales como vida media en suero, fijación del complemento, unión al receptor Fc, y/o citotoxicidad celular dependiente de antígeno. Además, un anticuerpo descrito en este documento puede

modificarse químicamente (por ejemplo, uno o más restos químicos se pueden unir al anticuerpo) o modificarse para alterar su glucosilación, para alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo. Cada una de estas modalidades se describe con más detalle a continuación. La numeración de residuos en la región Fc es la del índice UE de Kabat.

[0660] La región Fc abarca dominios derivados de la región constante de una inmunoglobulina, preferiblemente una inmunoglobulina humana, que incluye un fragmento, análogo, variante, mutante o derivado de la región constante. Las inmunoglobulinas adecuadas incluyen IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 y otras clases tales como IgA, IgD, IgE e IgM. La región constante de una inmunoglobulina se define como un polipéptido homólogo de origen natural o sintéticamente producido a la región de inmunoglobulina C-terminal, y puede incluir un dominio CH1, una bisagra, un dominio CH2, un dominio CH3 o un dominio CH4, por separado o en combinación.

[0661] La región constante de una inmunoglobulina es responsable de muchas funciones de anticuerpos importantes que incluyen la unión del receptor de Fc (FcR) y la fijación del complemento. Hay cinco clases principales de región constante de cadena pesada, clasificadas como IgA, IgG, IgD, IgE, IgM, cada una con funciones efectoras designadas por isotipo. Por ejemplo, IgG se separa en cuatro subclases conocidas como IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Las moléculas de Ig interactúan con múltiples clases de receptores celulares. Por ejemplo las moléculas de IgG interaccionan con tres clases de receptores Fc gamma (FcγR) específicos para la clase IgG de anticuerpo, a saber, FcγRI, FcγRII, y FcγRIII. Las secuencias importantes para la unión de IgG de haber sido informado de que se encuentra en el CH2 los receptores de FcγR y dominios CH3. La vida media en suero de un anticuerpo está influenciada por la capacidad de ese anticuerpo para unirse a un receptor de Fc (FcR).

[0662] En ciertas modalidades, la región Fc es una región Fc variante, por ejemplo, una secuencia Fc que ha sido modificada (por ejemplo, por sustitución, deleción y/o inserción de aminoácidos) con respecto a una secuencia Fc original (por ejemplo, un polipéptido Fc no modificado que se modifica posteriormente para generar una variante), para proporcionar características estructurales deseables y/o actividad biológica.

[0663] Por ejemplo, se pueden hacer modificaciones en la región Fc para generar una variante Fc que (a) ha aumentado o disminuido la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), (b) citotoxicidad mediada por complemento (CDC) aumentada o disminuida, (c) ha aumentado o disminuido la afinidad por Clq y/o (d) ha aumentado o disminuido la afinidad por un receptor de Fc con respecto al Fc original. Tales variantes de la región Fc generalmente comprenderán al menos una modificación de aminoácido en la región Fc. Se cree que la combinación de modificaciones de aminoácidos es particularmente deseable. Por ejemplo, la región Fc variante puede incluir dos, tres, cuatro, cinco, etc. sustituciones en la misma, por ejemplo, de las posiciones específicas de la región Fc identificadas en este documento.

[0664] Una región Fc variante también puede comprender una alteración de secuencia en la que los aminoácidos implicados en la formación del enlace disulfuro se eliminan o reemplazan con otros aminoácidos. Tal eliminación puede evitar la reacción con otras proteínas que contienen cisteína presentes en la célula huésped utilizada para producir los anticuerpos descritos en el presente documento. Incluso cuando se eliminan residuos de cisteína, los dominios de Fc de cadena única pueden formar aún un dominio Fc dímero que se mantiene unido de forma no covalente. En otras modalidades, la región Fc puede modificarse para hacerlo más compatible con una célula huésped seleccionada. Por ejemplo, se puede eliminar la

secuencia de PA cerca del extremo N de una región Fc nativa típica, que puede reconocerse por una enzima digestiva en E. coli tal como prolina iminopeptidasa. En otras modalidades, uno o más sitios de glicosilación dentro del dominio Fc pueden eliminarse. Los residuos que están típicamente glicosilados (por ejemplo, asparagina) pueden conferir respuesta citolítica. Dichos residuos pueden eliminarse o sustituirse con residuos no glicosilados (por ejemplo, alanina). En otras modalidades, los sitios implicados en la interacción con el complemento, tal como el sitio de unión de Clq, se pueden eliminar de la región Fc. Por ejemplo, uno puede eliminar o sustituir la secuencia EKK de IgG1 humana. En ciertas modalidades, los sitios que afectan la unión a los receptores de Fc pueden eliminarse, preferiblemente sitios distintos de los sitios de unión al receptor de rescate. En otras modalidades, una región Fc puede modificarse para eliminar un sitio ADCC. Los sitios ADCC son conocidos en la técnica; ver, por ejemplo, Molec. Immunol. 29 (5): 633-9 (1992) con respecto a los sitios de ADCC en IgG1. Ejemplos específicos de dominios Fc variantes se describen, por ejemplo, en los documentos WO 97/34631 y WO 96/32478.

[0665] En una modalidad, la región de bisagra de Fc se modifica de manera que el número de residuos de cisteína en la región de bisagra se altera, por ejemplo, aumenta o disminuye. Este enfoque se describe adicionalmente en la Patente de Estados Unidos No. 5,677425 de Bodmer et al. El número de residuos de cisteína en la región bisagra de Fc se altera, por ejemplo, para facilitar el ensamblaje de las cadenas ligeras y pesadas o para aumentar o disminuir la estabilidad del anticuerpo. En una modalidad, la región de bisagra Fc de un anticuerpo está mutada para disminuir la vida media biológica del anticuerpo. Más específicamente, se introducen una o más mutaciones de aminoácidos en la región de la interfaz del dominio CH2-CH3 del fragmento de bisagra Fc de manera que el

anticuerpo tiene un enlace deteriorado de la proteína A (SpA) con respecto al dominio de bisabular Fc nativo vinculante. Este enfoque se describe con más detalle en la Patente de los Estados Unidos No. 6,165,745 por Ward et al.

[0666] En otras modalidades más, la región Fc se altera reemplazando al menos un resto de aminoácido con un residuo de aminoácido diferente para alterar la función o funciones efectoras del anticuerpo. Por ejemplo, uno o más aminoácidos seleccionados entre los residuos de aminoácidos 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 y 322 pueden reemplazarse por un residuo de aminoácido diferente de modo que el anticuerpo tenga una afinidad alterada por un ligando efector pero conserva la capacidad de unión al antígeno del anticuerpo original. El ligando efector al que se altera la afinidad puede ser, por ejemplo, un receptor de Fc o el componente de CI del complemento. Este enfoque se describe con más detalle en las patentes de Estados Unidos Nos. 5,624,821 y 5,648,260, ambas de Winter et al.

[0667] En otro ejemplo, uno o más aminoácidos seleccionados de los residuos de aminoácidos 329, 331 y 322 pueden reemplazarse con un residuo de aminoácido diferente de manera que el anticuerpo ha alterado la unión de Clq y/o reducido o suprimido la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Este enfoque se describe con más detalle en las patentes de Estados Unidos Nos 6,194,551 de Idusogie et al.

[0668] En otro ejemplo, uno o más residuos de aminoácidos dentro de las posiciones de aminoácidos 231 y 239 están alterados para alterar así la capacidad del anticuerpo para fijar el complemento. Este enfoque se describe adicionalmente en la Publicación PCT WO 94/29351 de Bodmer et al.

[0669] En otro ejemplo más, la región Fc se puede modificar para aumentar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o aumentar la afinidad por un receptor Fcγ modificando uno o

más aminoácidos en las siguientes posiciones: 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278 , 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 313, 315, 320, 322, 324, 325 , 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 433 , 434, 435, 436, 437, 438 o 439. Las sustituciones ejemplares incluyen 236A, 239D, 239E, 268D, 267E, 268E, 268F, 324T, 332D y 332E. Las variantes ejemplares incluyen 239D/332E, 236A/332E, 236A/239D/332E, 268F/324T, 267E/268F, 267E/324T, y 267E/268F7324T. Otras modificaciones para mejorar FcγR y las interacciones del complemento incluyen pero no se limitan a sustituciones 298A, 333A, 334A, 326A, 2471, 339D, 339Q, 280H, 290S, 298D, 298V, 243L, 292P, 300L, 396L, 3051 y 396L. Estas y otras modificaciones se revisan en Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20: 685-691.

[0670] Las modificaciones de Fc que aumentan la unión a un receptor de Fcγ incluyen modificaciones de aminoácidos en una o más de las posiciones de aminoácidos 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 279, 280, 283, 285, 298, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 312, 315, 324, 327, 329, 330, 335, 337, 3338, 340, 360, 373, 376, 379, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 o 439 de la región Fc, en donde la numeración de los residuos en la región Fc es el índice de la UE como en Kabat (WO00/42072).

[0671] Otras modificaciones de Fc que se pueden realizar en Fes son aquellas para reducir o eliminar la unión a FcγR y/o proteínas de complemento, reduciendo o eliminando de este modo las funciones efectoras mediadas por Fc tales como ADCC, ADCP y CDC. Las modificaciones a modo de ejemplo incluyen, pero no están limitadas, sustituciones, inserciones y eliminaciones en las posiciones 234, 235, 236, 237, 267, 269, 325 y 328, en las que la numeración está de

acuerdo con el índice de la UE. Las sustituciones ejemplares incluyen, pero sin limitación, 234G, 235G, 236R, 237K, 267R, 269R, 325L y 328R, en las que la numeración está de acuerdo con el índice de la UE. Una variante de Fc puede comprender 236R/328R. Otras modificaciones para reducir las interacciones entre FcγR y complemento incluyen las sustituciones 297A, 234A, 235A, 237A, 318A, 228P, 236E, 268Q, 309L, 330S, 331 S, 220S, 226S, 229S, 238S, 233P y 234V, así como la eliminación de la glicosilación en la posición 297 por medios mutacionales o enzimáticos o por producción en organismos tales como bacterias que no glicosilan proteínas. Estas y otras modificaciones se revisan en Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20: 685-691.

[0672] Opcionalmente, la región Fc puede comprender un resto de aminoácido no natural en posiciones adicionales y/o alternativas conocidas por los expertos en la técnica (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos Nos 5,624,821, 6,277,375, 6,737,056, 6,194,551; 7,317,091; 8,101,720; Publicaciones de Patente PCX WO 00/42072; WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752; WO 04/074455; WO 04/099249; WO 04/063351; WO 05/070963; WO 05/040217, WO 05/092925 y WO 06/0201 14).

[0673] También se pueden usar variantes de Fc que potencian la afinidad por un receptor inhibidor FcγRllb. Dichas variantes pueden proporcionar una proteína de fusión Fc con actividades inmunomoduladoras relacionadas con células FcγRllb$^+$, que incluyen, por ejemplo, células B y monocitos. En una modalidad, las variantes de Fc proporcionan una afinidad mejorada selectivamente a FcγRllb con respecto a uno o más receptores de activación. Las modificaciones para alterar el enlace a FcγRllb incluyen una o más modificaciones en una posición seleccionada del grupo que consiste en 234, 235, 236, 237, 239, 266, 267, 268, 325, 326, 327, 328, y 332, según el índice de la UE. Las sustituciones ejemplares para potenciar la afinidad de

FcγRIIb incluyen, pero sin limitación, 234D, 234E, 234F, 234W, 235D, 235F, 235R, 235Y, 236D, 236N, 237D, 237N, 239D, 239E, 266M, 267D, 267E, 268D, 268E, 327D, 327E, 328F, 328W, 328Y y 332E. Las sustituciones ejemplares incluyen 235Y, 236D, 239D, 266M, 267E, 268D, 268E, 328F, 328W y 328Y. Otras variantes de Fc para potenciar la unión a FcγRIIb incluyen 235Y/267E, 236D/267E, 239D/268D, 239D/267E, 267E/268D, 267E/268E y 267E/328F.

[0674] Las afinidades y propiedades de unión de una región Fc para su ligando pueden determinarse mediante una variedad de métodos de ensayo in vitro (ensayos bioquímicos o inmunológicos) conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, métodos de equilibrio (por ejemplo, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), o radioinmunoensayo (RIA)) o cinética (por ejemplo, análisis BIACORE) y otros métodos como ensayos de unión indirecta, ensayos de inhibición competitiva, transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET), electroforesis en gel y cromatografía (por ejemplo, Filtración en gel) Estos y otros métodos pueden utilizar una etiqueta en uno o más de los componentes que se examinan y/o emplean una variedad de métodos de detección que incluyen, pero no se limitan a, marcadores cromogénicos, fluorescentes, luminiscentes o isotópicos. Puede encontrarse una descripción detallada de afinidades y cinéticas de unión en Paul, W. E., ed., Fundamental Immunology, 4a Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999), que se centra en las interacciones anticuerpo-inmunógeno.

[0675] En ciertas modalidades, el anticuerpo se modifica para aumentar su semivida biológica. Varios enfoques son posibles. Por ejemplo, esto se puede hacer aumentando la afinidad de unión de la región Fc por FcRn. Por ejemplo, uno o más de los siguientes residuos pueden mutarse: 252, 254, 256, 433, 435, 436, como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 6,277,375. Las sustituciones ejemplares específicas incluyen uno o más de los siguientes: T252L, T254S y/o

T256F. Alternativamente, para aumentar la semivida biológica, el anticuerpo puede alterarse dentro de la región CHI o CL para contener un epítopo de unión al receptor de rescate tomado de dos bucles de un dominio CH2 de una región Fc de una IgG, como se describe en las patentes de Estados Unidos 5,869,046 y 6,121,022 de Presta et al. Otras variantes ejemplares que aumentan la unión a FcRn y/o mejoran las propiedades farmacocinéticas incluyen sustituciones en las posiciones 259, 308, 428 y 434, que incluyen, por ejemplo, 2591, 308F, 428L, 428M, 434S, 4341, 1.444F, 434Y y 434X1. Otras variantes que aumentan la unión de Fc a FcRn incluyen: 250E, 250Q, 428 L, 428F, 250Q/428L (Hinton y col., 2004, J. Biol. Chem. 279 (8): 6213-6216, Hinton et al., 2006 Journal. of Immunology 176: 346-356), 256A, 272A, 286A, 305A, 307A, 307Q, 311A, 312A, 376A, 378Q, 380A, 382A, 434A (Shields y col., Journal of Biological Chemistry, 2001, 276 (9):6591-6604), 252F, 252T, 252Y, 252W, 254T, 256S, 256R, 256Q, 256E, 256D, 256T, 309P, 31 1 S, 433R, 433S, 4331, 433P, 433Q, 434H, 434F, 434Y, 252Y/254T/256E, 433K/434F/436H, 308T/309P/311S (Dall'Acqua y col., Journal of Immunology, 2002, 169: 5171-5180, Dall'Acqua et al., 2006, Journal of Biological Chemistry). 281: 23514 - 233524). Otras modificaciones para modular la unión a FcRn se describen en Yeung et al., 2010, J Immunol, 182:7663-7671. En ciertas modalidades, pueden usarse isotipos de IgG híbridos con características biológicas particulares. Por ejemplo, una variante híbrida IgGl/IgG3 puede construirse sustituyendo posiciones IgG en la región CH2 y/o CH3 con los aminoácidos de IgG3 en posiciones donde los dos isotipos son diferentes. Por lo tanto, se puede construir un anticuerpo IgG variante híbrido que comprende una o más sustituciones, por ejemplo, 274Q, 276K, 300F, 339T, 356E, 358M, 384S, 392N, 397M, 4221, 435R y 436F. En otras modalidades descritas en este documento, una variante híbrida IgG1/IgG2 puede construirse sustituyendo las posiciones de IgG2 en la región CH2 y/o CH3 con aminoácidos de IgG1 en posiciones

en las que difieren los dos isotipos. Así, un anticuerpo IgG variante híbrido puede construirse que chat comprende una o más sustituciones, por ejemplo, una o más de las siguientes sustituciones de aminoácidos: 233E, 234L, 235L, -236G (que se refiere a la inserción de una glicina en la posición 236), y 321 h.

[0676] Además, los sitios de unión en IgG1 humana para FcγR1, FcγRII, FcγRIII y FcRn se han mapeado y se han descrito variantes con unión mejorada (véase Shields, RL y otros (2001) J. Biol. Chem. 276: 6591-6604). Se demostró que las mutaciones específicas en las posiciones 256, 290, 298, 333, 334 y 339 mejoran la unión a FcγRIII. Además, se demostró que los siguientes mutantes de combinación mejoraban la unión de FcγRIII: T256A/S298A, S298A/E333A.

[0677] S298A/K224A y S298A/E333A/K334A, que se ha mostrado que exhiben una unión de FcγRIIIa potenciada y actividad ADCC (Shields et al., 2001). Se han identificado otras variantes de IgG1 con una unión fuertemente potenciada a FcγRIIIa, incluyendo variantes con mutaciones S239D/I332E y S239D/I332E/A330L que mostraron el mayor aumento en la afinidad por FcγRIIIa, una disminución en la unión de FcγRIIb y una fuerte actividad citotóxica en monos cynomolgus (Lazar et al., 2006). Introducción de las mutaciones triples en anticuerpos como alemtuzumab (específico de CD52), trastuzumab (específico de HER2/neu), rituximab (específico de CD20) y cetuximab (específico de EGFR) traducidos en una actividad ADCC enormemente potenciada in vitro, y la La variante S239D/I332E mostró una capacidad mejorada para reducir las células B en monos (Lazar et al., 2006). Además, se han identificado mutantes IgG1 que contienen mutaciones L235V, F243L, R292P, Y300L y P396L que exhibieron unión mejorada a FcγRIIIa y actividad de ADCC potenciada concomitantemente en ratones transgénicos que expresan FcγRIIIa humana en modelos de cáncer de mama y células B (Stavenhagen et al., 2007; Nordstrom et al., 2011). Otros mutantes de Fc que se pueden usar incluyen: S298A/E333A/L334A,

S239D/I332E, S239D/I332E/A330L, L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L, y M428L/N434S.

[0678] En ciertas modalidades, se elige un Fc que tiene una unión reducida a FcγRs. Un ejemplo de Fc, por ejemplo, IgG1Fc, con unión a FcγR reducida comprende las siguientes tres sustituciones de aminoácidos: L234A, L235E y G237A.

[0679] En ciertas modalidades, se elige un Fc que tiene una fijación de complemento reducida. Un ejemplo de Fc, por ejemplo, IgG1Fc, con fijación reducida del complemento tiene las siguientes dos sustituciones de aminoácidos: A330S y P331S.

[0680] En ciertas modalidades, se elige un Fc que esencialmente no tiene función efectora, es decir, tiene una unión reducida a FcγR y una fijación de complemento reducida. Un ejemplo de Fc, por ejemplo, IgG1Fc, que es efectorless comprende las siguientes cinco mutaciones: L234A, L235E, G237A, A330S y P331S.

[0681] Cuando se usa un dominio constante de IgG4, generalmente es preferible incluir la sustitución S228P, que imita la secuencia de bisagra en IgG1 y de ese modo estabiliza las moléculas de IgG4.

[0682] Se observará que, en ciertos aspectos, las moléculas de unión descritas en este documento pueden modificarse por ingeniería genética para fusionar el dominio CH3 directamente a la región bisagra de los respectivos anticuerpos modificados o fragmentos de los mismos. En otras construcciones, se puede insertar un espaciador peptídico entre la región bisagra y los dominios CH2 y/o CH3 modificados. Por ejemplo, pueden expresarse constructos compatibles en los que el dominio CH2 se ha eliminado y el dominio CH3 restante (modificado o no modificado) se une a la región bisagra con un espaciador de 5-20 aminoácidos. Tal espaciador se puede agregar, por ejemplo, para asegurar que los elementos reguladores del dominio constante permanezcan libres y accesibles o que la región de bisagra

permanezca flexible. Sin embargo, debe observarse que los espaciadores de aminoácidos pueden, en algunos casos, demostrar ser inmunogénicos y provocar una respuesta inmune no deseada contra la construcción. Por consiguiente, en ciertos aspectos, cualquier espaciador añadido al constructo será relativamente no inmunogénico, o incluso omitido del todo, para mantener las cualidades bioquímicas deseadas de los anticuerpos modificados.

[0683] Además de la deleción de los dominios de la región constante completa, se apreciará que las moléculas de unión descritas en este documento pueden proporcionarse mediante la deleción parcial o la sustitución de algunos o incluso un solo aminoácido. Por ejemplo, la mutación de un único aminoácido en áreas seleccionadas del dominio CH2 puede ser suficiente para reducir sustancialmente la unión a Fc y de ese modo aumentar la localización del tumor. Además, como se ha mencionado anteriormente, las regiones constantes de las moléculas de unión descritas se pueden modificar a través de la mutación o sustitución de uno o más aminoácidos que mejora el perfil de la construcción resultante. A este respecto, es posible alterar la actividad proporcionada por un sitio de unión conservado (por ejemplo, unión a Fc) mientras se mantiene sustancialmente la configuración y el perfil inmunogénico del anticuerpo modificado o fragmento de unión al antígeno del mismo. Ciertos aspectos pueden comprender la adición de uno o más aminoácidos a la región constante para potenciar características deseables tales como la disminución de la función efectora o proporcionar una unión más terapéutica o de agente de diagnóstico. En tales aspectos, pueden insertarse o replicarse secuencias específicas derivadas de dominios de región constante seleccionados.

[0684] En otra modalidad más, se modifica la glicosilación de un anticuerpo. Por ejemplo, se puede preparar un anticuerpo aglomerado (es decir, el anticuerpo carece de glicosilación). La

glicosilación puede alterarse para, por ejemplo, aumentar la afinidad del anticuerpo por el antígeno. Tales modificaciones de hidratos de carbono pueden lograrse, por ejemplo, alterando uno o más sitios de glucosilación dentro de la secuencia del anticuerpo. Por ejemplo, se pueden hacer una o más sustituciones de aminoácidos que dan como resultado la eliminación de uno o más sitios de glucosilación de la región de la región variable para eliminar de ese modo la glicosilación en ese sitio. Tal aglicosilación puede aumentar la afinidad del anticuerpo por el antígeno. Tal enfoque se describe con más detalle en las patentes de Estados Unidos Nos 5,714,350 y 6,350,861 de Co et al.

[0685] La glicosilación de la región constante en N297 puede prevenirse mutando uno o más de los residuos de aminoácidos (por ejemplo, los residuos de aminoácidos glucosilados o un residuo de aminoácidos adyacente) a otro residuo, por ejemplo, N297A, S298G, T299A, o cualquier combinación de los anteriores.

[0686] Adicionalmente o alternativamente, se puede preparar un anticuerpo que tiene un tipo alterado de glicosilación, tal como un anticuerpo hipofosilado que tiene cantidades reducidas de residuos de fucosilo o un anticuerpo que tiene estructuras de GlcNac bisectantes aumentadas. Se ha demostrado que tales patrones de glicosilación alterados aumentan la capacidad de ADCC de los anticuerpos. Tales modificaciones de hidratos de carbono pueden realizarse, por ejemplo, expresando el anticuerpo en una célula huésped con maquinaria de glicosilación alterada. Las células con maquinaria de glucosilación alterada se han descrito en la técnica y se pueden usar como células huésped en las que expresar anticuerpos recombinantes descritos en el presente documento para producir de ese modo un anticuerpo con glucosilación alterada. Por ejemplo, EP 1,176,195 de Hanai et al. describen una línea celular con un gen FUT8 funcionalmente alterado, que codifica una fucosil transferasa, de modo que los anticuerpos

expresados en dicha línea celular exhiben hipofosilación. La publicación PCT WO 03/035835 de Presta describe una línea celular CHO variante, células Led 3, con capacidad reducida para unir fucosa a carbohidratos enlazados a Asn (297), que también da como resultado la hipofosilación de anticuerpos expresados en esa célula huésped (véase también Shields, RL y otros (2002) J. Biol. Chem. 277: 26733-26740). La publicación PCT WO 99/54342 por Umana et al. describen líneas celulares diseñadas para expresar glicosiltransferasas que modifican las glicoproteínas (por ejemplo, beta(1,4)-N-acetilglucosaminiltransferasa III (GnTIII)) de forma que los anticuerpos expresados en las líneas celulares modificadas exhiben estructuras de GlcNac bisectantes aumentadas que da como resultado una actividad de ADCC aumentada los anticuerpos (véase también Umana et al., (1999) Nat. Biotech., 17: 176-180).

[0687] Otra modificación de los anticuerpos descritos en el presente documento es la pegilación. Un anticuerpo puede pegilarse, por ejemplo, para aumentar la semivida biológica (por ejemplo, Suero) del anticuerpo. Para pegilar un anticuerpo, el anticuerpo, o fragmento del mismo, típicamente se hace reaccionar con polietilenglicol (PEG), tal como un éster reactivo o derivado de aldehído de PEG, en condiciones en las que uno o más grupos PEG se unen al anticuerpo o fragmento de anticuerpo. . Preferiblemente, la pegilación se lleva a cabo mediante una reacción de acilación o una reacción de alquilación con una molécula de PEG reactiva (o un polímero soluble en agua reactivo análogo). Como se usa en este documento, el término "polietilenglicol" pretende abarcar cualquiera de las formas de PEG que se han usado para derivatizar otras proteínas, tales como mono (CI-CIO) alcoxi o ariloxi-polietilenglicol o polietilenglicol-maleimida. En ciertas modalidades, el anticuerpo a pegilar es un anticuerpo aglicosilado. Los métodos para pegilar proteínas son conocidos en la técnica y se pueden aplicar a los

anticuerpos descritos en este documento. Véase, por ejemplo, el documento EP 0 154 316 de Nishimura et al. y el documento EP 0 401 384 de Ishikawa et al.

V. Inmunoconjugados y proteínas de fusión

[0688] La presente descripción también proporciona inmunoconjugados que comprenden cualquiera de las moléculas de unión (por ejemplo, anticuerpos) descritas aquí (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anti-FX o biespecífico anti-FIX/anti-FX descrito en la presente). En un aspecto, el inmunoconjugado comprende un anticuerpo o porción de unión al antígeno descrita en este documento unido a un agente. En un aspecto particular, el inmunoconjugado comprende una molécula biespecífica descrita aquí unida a un agente (por ejemplo, como agente terapéutico o un agente de diagnóstico).

[0689] Por consiguiente, la presente descripción proporciona inmunoconjugados basados en el anti-FIX descrito en este documento, basado en el anti-FX descrito aquí, o en base a los anticuerpos biespecíficos descritos aquí, por ejemplo, anticuerpos biespecíficos que comprenden una especificidad anti-FIX y una especificidad anti-FX.

[0690] En algunos aspectos, el inmunoconjugado comprende cualquiera de las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anti-FX o biespecífico anti-FIX/anti-FX descrito en la presente) conjugado con al menos un agente terapéutico o de diagnóstico. En algunos aspectos, el inmunoconjugado comprende además al menos un espaciador opcional que puede intercalarse entre la cadena lateral o un aminoácido en una cadena polipeptídica de una molécula de unión descrita en la presente (por ejemplo, un anti-FIX, anti-FX, o un biespecífico anticuerpo anti-FIX/anti-FX descrito en la presente), y el resto terapéutico o diagnóstico. En algunos aspectos, el al menos un espaciador es un espaciador peptídico, en otros aspectos, el espaciador en un

espaciador es un espaciador no peptídico. En algunos aspectos, el espaciador es inestable, tal como un espaciador lábil a los ácidos (por ejemplo, una hidrazina). En otros aspectos, el espaciador es un péptido escindible enzimáticamente, por ejemplo, un dipéptido escindible. En algunos aspectos, el espaciador no puede separarse (hidrolíticamente estable), por ejemplo, un espaciador de tioéter o un espaciador de disulfuro impedido.

[0691] En algunos aspectos, el inmunoconjugado comprende dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez radicales terapéuticos o de diagnóstico. En algunos aspectos, todos los radicales terapéuticos o de diagnóstico son iguales. En algunos aspectos, al menos un radical terapéutico o de diagnóstico es diferente del resto. En algunos aspectos, todos los radicales terapéuticos o de diagnóstico son diferentes. En algunos aspectos, todos los espaciadores (por ejemplo, espaciadores peptídicos y/o no peptídicos) son los mismos. En algunos aspectos, al menos un espaciador es diferente del resto. En otros aspectos, todos los espaciadores son diferentes.

[0692] En algunos aspectos, cada resto terapéutico o de diagnóstico se conjuga químicamente con la cadena lateral de un aminoácido en una posición específica en la región Fc de una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anti-FIX, anti-FX, o un anti biespecífico-anticuerpo FIX/anti-FX descrito en este documento).

[0693] En algunos aspectos, las posiciones específicas en la región Fc se seleccionan del grupo que consiste en 239, 248, 254, 258, 273, 279, 282, 284, 286, 287, 289, 297, 298, 312, 324, 326, 330, 335, 337, 339, 350, 355, 356, 359, 360, 361, 375, 383, 384, 389, 398, 400, 413, 415, 418, 422, 435, 440, 441, 442, 443, 446, una inserción entre las posiciones 239 y 240, y combinaciones de las mismas, en las que la numeración de la posición de los aminoácidos está de acuerdo con

el índice de la UE como se establece en Kabat.

[0694] En algunos aspectos, la cadena lateral de aminoácido en la que el radical terapéutico o de diagnóstico está conjugado es una cadena lateral de sulfhidrilo, por ejemplo, el grupo sulfhidrilo de un aminoácido de cisteína. En algunos aspectos, al menos un resto terapéutico o de diagnóstico se conjuga químicamente con la cadena lateral de un aminoácido localizado en una posición fuera de la región Fc de una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anti-FIX, anti-FX, o un anticuerpo biespecífico anti-FIX/anti-FX descrito en este documento).

[0695] En algunos aspectos, todos los restos terapéuticos o de diagnóstico se conjugan químicamente con la cadena lateral de un aminoácido localizado en una posición fuera de la región Fc de una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anti-FIX, anti-FX, o un anticuerpo biespecífico anti-FIX/anti-FX descrito en este documento). En algunos aspectos, al menos un radical terapéutico o de diagnóstico se incorpora genéticamente en la cadena polipeptídica de una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anti-FX o biespecífico anti-FIX/anti-FX descrito en este documento) utilizando técnicas recombinantes conocidas en la técnica.

[0696] En algunas modalidades, los inmunoconjugados descritos en este documento pueden comprender un resto que se dirige a los anticuerpos o moléculas de unión descritos en el presente documento en el sitio de la lesión. En una modalidad particular, el resto que dirige los anticuerpos o moléculas de unión al sitio de lesión comprende un resto de dirección de plaquetas, por ejemplo, un resto de dirección de plaquetas.

[0697] Los inmunoconjugados descritos en este documento comprenden al menos una de las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anti-FX, o anti-FIX

biespecífico/anti-FX descrito en el presente documento) que se ha derivatizado o enlazado (por ejemplo, químicamente o recombinantemente) a otra molécula (por ejemplo, un péptido, molécula pequeña de fármaco, molécula detectable, etc.). En general, las moléculas de unión descritas en el presente documento (por ejemplo, Un anticuerpo anti-FIX, anti-FX o biespecífico anti-FIX/anti-FX descrito en el presente documento) se derivatizan de manera que se unen a un sitio de unión al antígeno específico (por ejemplo, un epítopo en FIXa y/o un epítopo en FXz) no se ve afectado negativamente, por ejemplo, por la derivación química o enzimática, la fusión genética o el etiquetado.

[0698] Por consiguiente, las moléculas de unión de la presente descripción pretenden incluir tanto formas intactas como modificadas de las moléculas de unión descritas en el presente documento (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anti-FX, o un anticuerpo anti-FIX/anti-FX biespecífico descrito en este documento). Por ejemplo, una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anti-FX o biespecífico anti-FIX/anti-FX descrito en la presente) o porción de unión al antígeno de la misma puede estar funcionalmente unida (por acoplamiento químico, fusión genética , asociación no covalente, o de otro modo) a una o más entidades moleculares, tales como un agente farmacéutico, un agente de detección, y/o una proteína o péptido que puede mediar la asociación de una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anti-FIX, anti-FX, o un anticuerpo biespecífico anti-FIX/anti-FX descrito en la presente) con otra molécula (tal como una región central de estreptavidina o una etiqueta de polihistidina).

[0699] Se puede producir un tipo de molécula derivatizada mediante entrecruzamiento de dos o más entidades moleculares, por ejemplo, una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anti-FX, o un anticuerpo anti-

FIX/anti-FX biespecífico descrito en el presente documento) y un radical terapéutico. Los reticulantes adecuados incluyen aquellos que son heterobifuncionales, es decir, que tienen dos grupos claramente reactivos separados por un espaciador apropiado (por ejemplo, éster m-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimídico); u homobifuncional (por ejemplo, suberato de disuccinimidilo). Dichos reticuladores están disponibles, por ejemplo, de Pierce Chemical Company, Rockford, II. Los agentes de acoplamiento bifuncionales adicionales incluyen N-succinimidil-3-(2-piridilditio) propionato (SPDP), succinimidil-4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1-carboxilato, iminotiolano (IT), derivados bifuncionales de imidoésteres (tales como dimetil adipimidato HCL), ésteres activos (como suberato de disuccinimidilo), aldehídos (como glutaraldehído), compuestos de bis-azido (como bis(p-azidobenzoil)hexanodiamina), derivados de bis-diazonio (como bis-(p-diazoniumbenzoil)-etilendiamina), diisocianatos (tales como 2,6-diisocianato de tolieno) y compuestos de flúor bis-activos (tales como 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenceno).

[0700] Se puede producir otro tipo de molécula derivada incorporando una etiqueta detectable. Los agentes de detección útiles incluyen compuestos fluorescentes (por ejemplo, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, cloruro de 5-dimetilamina-1-naftalenosulfonilo, ficoeritrina, fosfuros de lantánidos y similares), enzimas que son útiles para la detección (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante, β-galactosidasa, luciferasa, fosfatasa alcalina, glucosa oxidasa y similares), epítopos reconocidos por un informador secundario (por ejemplo, secuencias de pares de cremalleras de leucina, sitios de unión para anticuerpos secundarios, dominios de unión a metales, etiquetas de epítopos, etc.). En algunos aspectos, las etiquetas detectables se pueden unir mediante al menos un brazo espaciador. Los brazos espaciadores pueden ser de varias longitudes para reducir el impedimento estérico potencial.

[0701] Una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anti-FX, o un anticuerpo biespecífico anti-FIX/anti-FX) también puede marcarse con un radiomarcado, por ejemplo, para fines de diagnóstico. Una molécula de unión descrita aquí también puede derivatizarse con un grupo químico, por ejemplo, un polímero tal como polietilenglicol (PEG), un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo carbohidrato. Estos grupos pueden ser útiles para mejorar las características biológicas de la molécula de unión (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anti-FX, o anti-FIX biespecífico/anti-FX descrito en la presente) tales como aumentar la vida media en suero sanguíneo o aumentar la unión del tejido.

VI. Ácidos nucleicos, vectores de expresión y células

[0702] La presente descripción también proporciona ácidos nucleicos que codifican las moléculas de unión descritas en este documento, por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos o moléculas de unión descritas en este documento. En algunos aspectos, el ácido nucleico codifica la región variable de cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo descrito aquí, o porción de unión al antígeno del mismo, o una molécula biespecífica o multiespecífica (por ejemplo, un anticuerpo) descrito aquí. Los polinucleótidos de la presente descripción pueden estar en forma de ARN o en forma de ADN. El ADN incluye ADNc, ADN genómico y ADN sintético; y puede ser de doble cadena o de cadena sencilla, y si es de cadena sencilla puede ser la cadena codificante o la cadena no codificante (antisentido). En ciertos aspectos, el ADN es un ADNc que se usa para producir un anticuerpo recombinante no natural. En algunos aspectos, el ARN es un ARNm que puede expresar una molécula de unión descrita aquí después de la administración a un sujeto que lo necesite. En algunos aspectos, la expresión del ARNm puede ser *in vivo*. La expresión de ARNm también puede ser *in vitro* o *ex vivo*. En algunos aspectos, un ARNm que

codifica una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, un anticuerpo anti-FX, o un anticuerpo anti-FIX/anti-FX biespecífico) puede modificarse químicamente, por ejemplo, para incluir internucleósido modificado enlaces (por ejemplo, fosforotioato) o bases modificadas (por ejemplo, pseudouridina, tiouridina, etc.).

[0703] En ciertos aspectos, los polinucleótidos están aislados. En ciertos aspectos, los polinucleótidos son sustancialmente puros. En ciertos aspectos, los polinucleótidos comprenden la secuencia codificante del polipéptido maduro fusionado en el mismo marco de lectura a un polinucleótido (natural o heterólogo) que ayuda, por ejemplo, en la expresión y secreción de un polipéptido de una célula huésped (por ejemplo, un líder secuencia que funciona como una secuencia secretora para controlar el transporte de un polipéptido desde la célula). El polipéptido que tiene una secuencia líder es una preproteína y puede tener la secuencia líder escindida por la célula huésped para formar la forma madura del polipéptido. Los polinucleótidos también pueden codificar para la molécula de unión proproteína que es la proteína madura más residuos de aminoácidos adicionales, por ejemplo, restos de aminoácidos 5'. En ciertos aspectos, los polinucleótidos se alteran para optimizar el uso de codones para una cierta célula huésped.

[0704] En ciertos aspectos, los polinucleótidos comprenden la secuencia de codificación para la molécula de unión madura, por ejemplo, una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, un anticuerpo anti-FX, o un anticuerpo biespecífico anti-FIX/anti-FX) o un fragmento de unión al antígeno del mismo fusionado en el mismo marco de lectura a una secuencia marcadora heteróloga que permite, por ejemplo, para la purificación del polipéptido codificado.

[0705] Por ejemplo, la secuencia marcadora puede ser una

etiqueta de hexahistidina (His6) suministrada, por ejemplo, por un vector pQE-9 para proporcionar la purificación del polipéptido maduro fusionado al marcador en el caso de un huésped bacteriano. En otros aspectos, la secuencia marcadora puede ser una etiqueta de hemaglutinina (HA) derivada, por ejemplo, de la proteína hemaglutinina de influenza, cuando se usa un huésped mamífero (por ejemplo, células COS-7).

[0706] La presente descripción se refiere además a variantes de los polinucleótidos descritos que codifican, por ejemplo, fragmentos, análogos y derivados de las moléculas de unión descritas en el presente documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o un anticuerpo biespecífico anti-FIX/anti-FX). Las variantes de polinucleótidos pueden contener alteraciones en las regiones codificantes, regiones no codificantes o ambas. En algunos aspectos, las variantes de polinucleótidos contienen alteraciones que producen sustituciones, adiciones o deleciones silenciosas, pero no alteran las propiedades o actividades del polipéptido codificado. En algunos aspectos, las variantes de nucleótidos se producen por silenciosas sustituciones debido a la degeneración del código genético. Las variantes de polinucleótidos se pueden producir por una variedad de razones, por ejemplo, para optimizar la expresión del codón para un huésped particular (cambiar los codones en el ARNm humano por los preferidos por un huésped bacteriano tal como *E. coli*).

[0707] En algunos aspectos, una secuencia de ADN que codifica una molécula de unión descrita en este documento o un fragmento de unión al antígeno de la misma se puede construir mediante síntesis química, por ejemplo, usando un sintetizador de oligonucleótido. Dichos oligonucleótidos se pueden diseñar basándose en la secuencia de aminoácidos del polipéptido deseado y seleccionando los codones que se favorecen en la célula huésped en la que se producirá el polipéptido recombinante de interés. Se pueden aplicar métodos

estándar para sintetizar una secuencia de polinucleótidos aislada que codifica un polipéptido aislado de interés. Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos completa se puede usar para construir un gen retrotraducido. Además, se puede sintetizar un oligómero de ADN que contiene una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido aislado particular. Por ejemplo, varios oligonucleótidos pequeños que codifican porciones del polipéptido deseado pueden sintetizarse y luego ligarse. Los oligonucleótidos individuales típicamente contienen 5' o 3' sobresalientes para el ensamblaje complementario.

[0708] También se proporciona un vector de expresión o combinación de vectores de expresión que comprende una o más de las moléculas de ácido nucleico descritas en este documento. Una vez ensamblados (mediante síntesis, mutagénesis dirigida u otro método), las secuencias polinucleotídicas que codifican un polipéptido particular particular de interés se insertarán en un vector de expresión y se unirán operativamente a una secuencia de control de la expresión apropiada para la expresión de la proteína en un huésped deseado. El ensamblaje apropiado se puede confirmar, por ejemplo, mediante secuenciación de nucleótidos, mapeo de restricción y expresión de un polipéptido biológicamente activo en un hospedero adecuado. Como es bien sabido en la técnica, para obtener altos niveles de expresión de un gen transfectado en un hospedero, el gen debe estar operativamente unido a secuencias de control de expresión transcripcional y traduccional que son funcionales en el hospedero de expresión elegido.

[0709] En ciertos aspectos, los vectores de expresión recombinantes se usan para amplificar y expresar ADN que codifica las moléculas de unión descritas en este documento. Los vectores de expresión recombinante son construcciones de ADN replicables que tienen fragmentos de ADN sintéticos o derivados de ADNc que codifican, por ejemplo, una cadena polipeptídica de una molécula de unión

descrita en este documento o un fragmento de unión al antígeno del mismo, operativamente unida a elementos reguladores transcripcionales o traduccionales adecuados derivados de mamíferos, genes microbianos, virales o de insectos.

[0710] Una unidad transcripcional generalmente comprende un conjunto de (1) un elemento o elementos genéticos que tienen un papel regulador en la expresión génica, por ejemplo, promotores o potenciadores transcripcionales, (2) una secuencia estructural o codificante que se transcribe en ARNm y se traduce en proteína, y (3) secuencias de iniciación y terminación de transcripción y traducción apropiadas, como se describe en detalle a continuación. Dichos elementos reguladores pueden incluir una secuencia de operador para controlar la transcripción.

[0711] La capacidad de replicarse en un huésped, generalmente conferida por un origen de replicación, y un gen de selección para facilitar el reconocimiento de transformantes puede incorporarse adicionalmente. Las regiones de ADN están operativamente unidas cuando están funcionalmente relacionadas entre sí. Por ejemplo, el ADN para un péptido señal (líder secretor) se une operativamente a ADN para un polipéptido si se expresa como un precursor que participa en la secreción del polipéptido; un promotor está unido operativamente a una secuencia de codificación si controla la transcripción de la secuencia; o un sitio de unión a ribosoma se une operativamente a una secuencia de codificación si se coloca de manera que permita la traducción. Los elementos estructurales destinados para uso en sistemas de expresión de levadura incluyen una secuencia líder que permite la secreción extracelular de proteína traducida por una célula huésped. Alternativamente, cuando la proteína recombinante se expresa sin un líder o secuencia de transporte, puede incluir un residuo de metionina N-terminal. Este residuo se puede escindir opcionalmente posteriormente de la proteína recombinante expresada

para proporcionar un producto final.

[0712] La elección de la secuencia de control de la expresión y el vector de expresión dependerá de la elección del huésped. Se puede emplear una amplia variedad de combinaciones huésped/vector de expresión. Los vectores de expresión útiles para huéspedes eucarióticos incluyen, por ejemplo, vectores que comprenden secuencias de control de la expresión de SV40, virus del papiloma bovino, adenovirus y citomegalovirus. Los vectores de expresión útiles para huéspedes bacterianos incluyen plásmidos bacterianos conocidos, tales como plásmidos de E. coli, que incluyen pCR1, pBR322, pMB9 y sus derivados, plásmidos de amplio rango de hospederoes, tales como M13 y fagos de ADN filamentosos de cadena simple.

[0713] La presente descripción también proporciona una célula que comprende un ácido nucleico o ácidos nucleicos descritos en el presente documento, o un vector de expresión o vectores descritos en el presente documento. En algunos aspectos, la célula se ha transformado con un vector de expresión o vectores descritos en este documento. En algunos aspectos, la célula es una célula huésped para la expresión recombinante. Por ejemplo, en algunos aspectos, la célula huésped es una célula procariota, una célula eucariótica, una célula protista, una célula animal, una célula vegetal, una célula fúngica, una célula de levadura, una célula Sf9, una célula de mamífero, una célula aviar , una célula de insecto, una célula CHO, una célula HEK o una célula COS. Los procariotas incluyen organismos gram negativos o gram positivos, por ejemplo, E. coli o bacilos. Las células eucariotas superiores incluyen líneas celulares establecidas de origen mamífero. También se pueden emplear sistemas de traducción sin células. Los vectores de clonación y expresión apropiados para uso con huéspedes celulares bacterianos, fúngicos, de levadura y de mamífero son descritos por Pouwels et al. (Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, N.Y., 1985), cuya descripción relevante

se incorpora aquí por referencia. Se puede encontrar información adicional con respecto a los métodos de producción de proteínas, que incluyen la producción de anticuerpos, por ejemplo, en la Publicación de Estados Unidos No. 2008/0187954, Patente de Estados Unidos Nos. 6,413,746 y 6,660,501, y Publicación de Patente Internacional No. WO 04009823, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[0714] La expresión de proteínas recombinantes en células de mamífero se puede realizar debido a que tales proteínas están generalmente plegadas correctamente, modificadas apropiadamente y completamente funcionales. Los ejemplos de líneas celulares huésped de mamífero adecuadas incluyen HEK-293 y HEK-293T, las líneas COS-7 de células de riñón de mono, descritas por Gluzman (Cell 23: 175, 1981), y otras líneas celulares que incluyen, por ejemplo, células L, C127, 3T3, líneas de células de ovario de hámster chino (CHO), NSO, HeLa y BHK. Los vectores de expresión de mamífero pueden comprender elementos no transcritos tales como un origen de replicación, un promotor adecuado y potenciador ligado al gen que se va a expresar, y otras secuencias no transcritas flanqueantes 5' o 3', y secuencias no traducidas 5' o 3', tales como sitios de unión a ribosomas, un sitio de poliadenilación, sitios donadores y aceptores de empalme y secuencias de terminación transcripcional. Los sistemas de baculovirus para la producción de proteínas heterólogas en células de insectos son revisados por Luckow & Summers, BioTechnology 6:47 (1988).

[0715] Las moléculas de unión descritas en el presente documento o los fragmentos de unión al antígeno de las mismas, producidos por un huésped transformado se pueden purificar de acuerdo con cualquier método adecuado. Tales métodos estándar incluyen, por ejemplo, cromatografía (por ejemplo, cromatografía en columna de intercambio iónico, de afinidad y de tamaño), centrifugación,

solubilidad diferencial, o mediante cualquier otra técnica estándar para la purificación de proteínas. Se pueden unir etiquetas de afinidad tales como hexahistidina, dominio de unión a maltosa, secuencia de revestimiento de influenza, glutatión-S-transferasa, etc., a la proteína para permitir una purificación fácil mediante el paso sobre una columna de afinidad apropiada. Las proteínas aisladas también se pueden caracterizar físicamente usando, por ejemplo, proteólisis, resonancia magnética nuclear o cristalografía de rayos X.

[0716] Por ejemplo, los sobrenadantes de sistemas que secretan proteína recombinante en medios de cultivo se pueden concentrar primero usando un filtro de concentración de proteína disponible comercialmente, por ejemplo, una unidad de ultrafiltración AMICON® o Millipore PELLICON®. Después de la etapa de concentración, el concentrado se puede aplicar a una matriz de purificación adecuada. Alternativamente, se puede emplear una resina de intercambio aniónico, por ejemplo, una matriz o sustrato que tenga grupos dietilaminoetilo (DEAE) colgantes. Las matrices pueden ser acrilamida, agarosa, dextrano, celulosa u otros tipos comúnmente empleados en la purificación de proteínas. Alternativamente, se puede emplear una etapa de intercambio catiónico.

[0717] Los intercambiadores de cationes adecuados incluyen diversas matrices insolubles que comprenden grupos sulfopropilo o carboximetilo. Finalmente, se pueden emplear una o más etapas de cromatografía líquida de alta resolución (RP-HPLC) de fase inversa que emplean medios de RP-HPLC hidrófobos, por ejemplo, gel de sílice que tiene grupos colgantes de metilo u otros alifáticos para purificar adicionalmente una molécula de unión descrita aquí o porción de unión al antígeno del mismo. Algunas o todas las etapas de purificación anteriores, en diversas combinaciones, también se pueden emplear para proporcionar una proteína recombinante homogénea.

[0718] Una molécula de unión recombinante descrita en el

presente documento o una porción de unión al antígeno de la misma producida en cultivo bacteriano puede aislarse, por ejemplo, mediante extracción inicial de gránulos celulares, seguida de una o más cromatografías de concentración, salificación, intercambio iónico acuoso o pasos de cromatografía de exclusión de tamaño. Cromatografía líquida líquida de alta resolución (HPLC) puede emplearse para los pasos de purificación final. Las células microbianas empleadas en la expresión de una proteína recombinante se pueden romper mediante cualquier método conveniente, que incluya ciclos de congelación-descongelación, sonicación, interrupción mecánica o el uso de agentes de lisis celular.

[0719] Los métodos conocidos en la técnica para purificar anticuerpos y otras proteínas también incluyen, por ejemplo, los descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nos. US20080312425, US20080177048 y US20090187005, cada una de las cuales se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

VII. Métodos de fabricación y caracterización

[0720] La presente descripción también proporciona métodos para preparar las moléculas de unión descritas en este documento, por ejemplo, anticuerpos. En algunos aspectos, el método para producir (i) un anticuerpo anti-FIX, o una porción de unión al antígeno del mismo, (ii) un anticuerpo anti-FX, o una porción de unión al antígeno del mismo, o (iii) una molécula biespecífica descrita aquí comprende expresar el porción de unión al antígeno de anticuerpo de la misma o molécula biespecífica en una célula (por ejemplo, una célula huésped) y aislar el anticuerpo, porción de unión al antígeno del mismo, o molécula biespecífica de la célula.

[0721] La descripción proporciona un método para producir una molécula biespecífica, que comprende cultivar una célula huésped descrita en la presente en condiciones que permiten la expresión de

la molécula biespecífica. También se proporciona un método para producir una molécula biespecífica descrita en este documento que comprende además condiciones que potencian la heterodimerización.

[0722] Las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las moléculas de unión descritas aquí (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) se pueden generar usando métodos de hibridoma, tales como los descritos por Kohler & Milstein (1975) Nature 256: 495.

[0723] Usando el método de hibridoma, se inmuniza un ratón, hámster u otro animal huésped apropiado, como se describió anteriormente, para provocar la producción por linfocitos de anticuerpos que se unirán específicamente a un antígeno inmunizante. Los linfocitos también pueden inmunizarse *in vitro*. Después de la inmunización, los linfocitos se aíslan y se fusionan con una línea celular de mieloma adecuada usando, por ejemplo, polietilenglicol, para formar células de hibridoma que se pueden seleccionar a continuación de linfocitos no fusionados y células de mieloma. Los hibridomas que producen anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra un antígeno elegido determinado por inmunoprecipitación, inmunotransferencia o mediante un ensayo de unión *in vitro* (por ejemplo, radioinmunoensayo (RIA), ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)) pueden propagarse en cultivo *in vitro* utilizando métodos estándar (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, 1986) o *in vivo* como tumores de ascitis en un animal. Los anticuerpos monoclonales pueden a continuación purificarse del medio de cultivo o fluido de ascitis como se describe para los anticuerpos policlonales anteriores.

[0724] Las moléculas de unión descritas en este documento (por

ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) también pueden prepararse usando métodos de ADN recombinante como se describe en la patente de Estados Unidos No. 4,816,567. Los polinucleótidos que codifican un anticuerpo monoclonal se aíslan de células B maduras o células de hibridoma, tal como mediante RT-PCR usando cebadores oligonucleotídicos que amplifican específicamente los genes que codifican las cadenas pesada y ligera del anticuerpo, y su secuencia se determina usando procedimientos convencionales. Los polinucleótidos aislados que codifican las cadenas pesada y ligera se clonan luego en vectores de expresión adecuados, que cuando se transfectan a células huésped tales como células de E. coli, células COS simiescas, células de ovario de hámster chino (CHO) o células de mieloma que de otro modo no producirían proteína de inmunoglobulina, los anticuerpos monoclonales son generados por las células huésped.

[0725] Además, los anticuerpos monoclonales recombinantes o moléculas que comprenden fragmentos de unión al antígeno de los mismos de la especie deseada pueden aislarse a partir de bibliotecas de expresión de fagos que expresan CDR de la especie deseada como se describe (McCafferty et al., Nature 348: 552-554 (1990); Clarkson et al. al., Nature 352: 624 - 628 (1991) y Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1991)).

[0726] El o los polinucleótidos que codifican las moléculas de unión descritas en el presente documento (por ejemplo, Anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) pueden modificarse adicionalmente de diferentes maneras usando tecnología ADN recombinante para generar moléculas de unión alternativas. En algunos aspectos, los dominios constantes de las cadenas ligera y pesada de, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal de ratón pueden sustituirse (1) por aquellas regiones de, por ejemplo, un anticuerpo humano para generar un anticuerpo quimérico o (2) por

un polipéptido no inmunoglobulínico para generar un anticuerpo de fusión. En algunos aspectos, las regiones constantes se truncan o eliminan para generar el fragmento de anticuerpo deseado de un anticuerpo monoclonal. La mutagénesis dirigida o de alta densidad de la región variable puede usarse para optimizar la especificidad, afinidad, etc. de un anticuerpo monoclonal.

[0727] En ciertos aspectos, una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anticuerpo anti-FX, o anticuerpo anti-FIX/anti-FX biespecífico) es un anticuerpo humano o fragmento de unión al antígeno del mismo. Los anticuerpos humanos se pueden preparar directamente usando diversas técnicas conocidas en la técnica. Se pueden generar linfocitos B humanos inmortalizados inmunizados in vitro o aislados de un individuo inmunizado que produce un anticuerpo dirigido contra un antígeno objetivo (véase, por ejemplo, Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boemer et al., J. Immunol. 147:86-95 (1991) y la Patente de los Estados Unidos No. 5,750,373. Uno o más ADNc que codifican el anticuerpo en el linfocito B inmortalizado pueden luego prepararse e insertarse en un vector de expresión y/o una célula huésped heteróloga para la expresión de una versión recombinante del anticuerpo que no se produce naturalmente.

[0728] Además, una molécula de unión descrita aquí (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anticuerpo anti-FX, o anticuerpo biespecífico anti-FIX/anti-FX) se puede seleccionar de una biblioteca de fagos, donde esa biblioteca de fagos expresa anticuerpos humanos o fragmentos de los mismos como proteínas de fusión con proteínas de fagos heterólogas, como se describe, por ejemplo, en Vaughan et al., Nat. Biotech. 14: 309-314 (1996); Sheets et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 6157 - 6162 (1998); Hoogenboom y Winter, J. Mol. Biol. 227: 381 (1991), y Marks y col., J. Mol. Biol. 222: 581 (1991)). Las técnicas para la generación y uso de bibliotecas de fagos de

anticuerpos también se describen en la patente de Estados Unidos Nos. 5,969,108, 6,172,197, 5,885,793, 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915; 6,593,081; 6.300.064; 6,653,068; 6,706,484; y 7.264.963, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

[0729] Las estrategias de maduración de afinidad y estrategias de barajado de cadena (Marks et al., BioTechnology 10: 779-783 (1992), incorporadas como referencia en su totalidad) son conocidas en la técnica y pueden emplearse para generar anticuerpos humanos de alta afinidad o fragmentos de unión al antígeno de los mismos.

[0730] En algunos aspectos, una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anticuerpo anti-FX, o anticuerpo anti-FIX/anti-FX biespecífico) puede ser un anticuerpo humanizado. También se pueden usar métodos para diseñar, humanizar o volver a allanar anticuerpos no humanos o humanos y son bien conocidos en la técnica. Un anticuerpo humanizado, reparado o de ingeniería similar puede tener uno o más residuos de aminoácidos de una fuente que no es humana, por ejemplo, pero no se limita a, ratón, rata, conejo, primate no humano u otro mamífero. Estos residuos de aminoácidos no humanos se reemplazan por residuos que a menudo se denominan residuos de "importación", que típicamente se toman de una variable de "importación", constante u otro dominio de una secuencia humana conocida. Dichas secuencias importadas pueden usarse para reducir la inmunogenicidad o reducir, potenciar o modificar la unión, afinidad, velocidad de transmisión, velocidad de desconexión, avidez, especificidad, vida media o cualquier otra característica adecuada, como se conoce en la técnica. En general, los residuos de CDR están directamente y más sustancialmente implicados en influir en la unión a un sitio de unión específica (por ejemplo, un epítopo). Por consiguiente, parte o la totalidad de las secuencias de CDR no humanas o humanas se mantienen mientras que las secuencias no humanas de las regiones variables y constantes pueden reemplazarse por

aminoácidos humanos u otros aminoácidos. En ciertos aspectos, las CDR humanas se insertan en armazones de anticuerpos no humanos para producir un anticuerpo con inmunogenicidad reducida en un sistema modelo animal, por ejemplo, un anticuerpo "murinizado".

[0731] En algunos aspectos, una molécula de unión descrita aquí (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anticuerpo anti-FX, o anticuerpo anti-FIX/anti-FX biespecífico) se puede humanizar, resurgir o manipular con retención de alta afinidad por el antígeno sitio de unión (por ejemplo, un epítopo) y otras propiedades biológicas favorables. Para lograr este objetivo, las moléculas de unión humanizadas (o humanas), diseñadas o resurgidas pueden prepararse opcionalmente mediante un proceso de análisis de las secuencias parentales y diversos productos conceptuales humanizados y de ingeniería usando modelos tridimensionales de las secuencias parental, diseñada y humanizada. Los modelos tridimensionales de inmunoglobulina están comúnmente disponibles y son familiares para los expertos en la técnica.

[0732] Están disponibles programas informáticos que ilustran y muestran estructuras conformacionales tridimensionales probables de secuencias de inmunoglobulina candidatas seleccionadas. La inspección de estas visualizaciones permite el análisis del papel probable de los residuos en el funcionamiento de la secuencia de inmunoglobulina candidata, es decir, el análisis de los residuos que influyen en la capacidad de la inmunoglobulina candidata para unirse a su antígeno. De esta forma, los residuos del marco pueden seleccionarse y combinarse a partir de las secuencias de consenso e importación para que se logre la característica de anticuerpo deseada, tal como una mayor afinidad por el(los) antígeno(s) objetivo.

[0733] La humanización, resurgimiento o ingeniería de una molécula de unión descrita en la presente (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anticuerpo anti-FX, o anticuerpo anti-FIX/anti-FX

biespecífico) se puede realizar usando cualquier método conocido, tal como no limitado a los descritos en, Jones et al., Nature 321: 522 (1986); Riechmann et al., Nature 332: 323 (1988); Verhoeyen et al., Science 239: 1534 (1988)), Sims y col., J. Immunol. 151: 2296 (1993); Chothia y Lesk, J. Mol. Biol. 196: 901 (1987), Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. Sci. U.S.A. 89: 4285 (1992); Presta y col., J. Immunol. 151: 2623 (1993), la patente de Estados Unidos Nos. 5,639,641, 5,723,323; 5,976,862; 5,824,514; 5,817,483; 5,814,476; 5,763,192; 5,723,323; 5,766,886; 5,714,352; 6,204,023; 6,180,370; 5,693,762; 5.530.101; 5,585,089; 5.225.539; 4.816.567, 7.557.189; 7,538,195; y 7,342,110; WO90/14443; WO90/14424; WO90/14430; y EP229246, cada uno de los cuales se incorpora completamente aquí como referencia, incluidas las referencias citadas en este documento.

[0734] En ciertos, se proporciona un fragmento de anticuerpo obtenido a partir de una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX, anticuerpo anti-FX, o anticuerpo biespecífico anti-FIX/anti-FX). Se conocen diversas técnicas para la producción de fragmentos de anticuerpos. Tradicionalmente, estos fragmentos se derivan mediante digestión proteolítica de anticuerpos intactos (por ejemplo, Morimoto y col., J. Biochem. Biophy. Methods 24: 107-117 (1993); Brennan et al., Science, 229: 81 (1985)).

[0735] En ciertos aspectos, los fragmentos de anticuerpos se producen de forma recombinante. Los fragmentos de anticuerpos Fab, Fv y scFv se pueden expresar y secretar en E. coli u otras células huésped, permitiendo la producción de grandes cantidades de estos fragmentos. Dichos fragmentos de anticuerpos también se pueden aislar a partir de las bibliotecas de fagos de anticuerpos discutidas anteriormente. Los fragmentos de anticuerpo también pueden ser anticuerpos lineales como se describe en la patente de Estados Unidos No. 5,641,870. Otras técnicas para la producción de fragmentos de

anticuerpos serán evidentes para el experto en la técnica.

[0736] Las técnicas se pueden adaptar para la producción de anticuerpos de cadena sencillas específicos para el mismo epítopo o epítopos que las moléculas de unión descritas en la presente (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX o anti-FIX biespecífico/anti-FX Anticuerpos FX). Además, los métodos pueden adaptarse para la construcción de bibliotecas de expresión Fab (véase, por ejemplo, Huse et al., Science 246: 1275-1281 (1989)) para permitir la identificación rápida y eficaz de fragmentos Fab monoclonales con la especificidad deseada para FIX y/o FX, o derivados, fragmentos, análogos u homólogos de los mismos. Los fragmentos de anticuerpos se pueden producir mediante técnicas en la técnica que incluyen, pero no se limitan a: (a) un fragmento $F(ab')_2$ producido por digestión con pepsina de una molécula de anticuerpo; (b) un fragmento Fab generado reduciendo los puentes disulfuro de un fragmento $F(ab')_2$, (c) un fragmento Fab generado por el tratamiento de la molécula de anticuerpo con papaína y un agente reductor, y (d) fragmentos Fv.

[0737] Las moléculas de unión descritas en este documento y la porción de unión al antígeno de las mismas, variantes o derivados de las mismas, se pueden ensayar para la unión inmunoespecífica mediante cualquier método conocido en la técnica. Los inmunoensayos que se pueden usar incluyen, entre otros, sistemas de ensayo competitivos y no competitivos usando técnicas tales como Western blots, radioinmunoensayos, ELISA (enzimoinmunoanálisis ligado a enzimas), inmunoensayos "sandwich", ensayos de inmunoprecipitación, reacciones de precipitina, precipitina de difusión en gel reacciones, ensayos de inmunodifusión, ensayos de aglutinación, ensayos de fijación del complemento, ensayos inmunoradiométricos, inmunoensayos fluorescentes, inmunoensayos de proteína A, por nombrar algunos. Tales ensayos son rutinarios y bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo,

Ausubel et al., Eds, (1994) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, Inc., NY) Vol. 1, que se incorpora por referencia. en este documento en su totalidad).

[0738] La actividad de unión de un lote dado de una molécula de unión descrita en este documento, su porción de unión al antígeno, variante o derivado de la misma, puede determinarse de acuerdo con métodos bien conocidos. Los expertos en la materia podrán determinar condiciones operativas y de ensayo óptimas para cada determinación empleando experimentación de rutina.

[0739] Los métodos y reactivos adecuados para la determinación de las características de unión de una molécula de unión descrita en este documento o una porción de unión al antígeno del mismo, son conocidos en la técnica y/o están disponibles comercialmente. El equipo y el software diseñados para tales análisis cinéticos están disponibles comercialmente (por ejemplo, BIACORE®, software BIAevaluation, GE Healthcare, KinExa Software, Sapidyne Instruments).

[0740] La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, ADN recombinante e inmunología, que están dentro de los conocimientos de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la literatura. Ver, por ejemplo, Sambrook et al., Ed. (1989) Molecular Cloning A Laboratory Manual (2da edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press); Sambrook et al., Ed. (1992) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover ed., (1985) DNA Cloning, Volúmenes I y II; Gait, ed. (1984) Oligonucleotide Synthesis; Mullis et al. Patente de Estados Unidos No. 4,683,195; Hames and Higgins, eds. (1984) Nucleic Acid Hybridization; Hames and Higgins, eds. (1984) Transcription And Translation; Freshney (1987) Culture Of Animal Cells (Alan R. Liss, Inc.); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press)

(1986); Perbal (1984) A Practical Guide To Molecular Cloning; the treatise, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.); Miller and Calos eds. (1987) Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells, (Cold Spring Harbor Laboratory); Wu et al., eds., Methods In Enzymology, Vols. 154 and 155; Mayer and Walker, eds. (1987) Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Academic Press, London); Weir and Blackwell, eds., (1986) Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV; Manipulating the Mouse Embryo, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986); and in Ausubel et al. (1989) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.).

[0741] Los principios generales de ingeniería de anticuerpos se exponen en Borrebaeck, ed. (1995) Antibody Engineering (2a ed., Oxford Univ. Press). Los principios generales de la ingeniería de proteínas se exponen en Rickwood et al., Eds. (1995) Protein Engineering, A Practical Approach (IRL Press en Oxford Univ. Press, Oxford, Inglaterra). Los principios generales de los anticuerpos y la unión anticuerpo-hapteno se exponen en: Nisonoff (1984) Molecular Immunology (2a edición, Sinauer Associates, Sunderland, MA); y Steward (1984) Antibodies, Their Structure and Function (Chapman and Hall, Nueva York, N.Y.). Además, los métodos estándar en inmunología conocidos en la técnica y no específicamente descritos se siguen en general como en Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Nueva York; Stites et al., Eds. (1994) Basic and Clinical Immunology (8a ed, Appleton y Lange, Norwalk, Connecticut) y Mishell y Shiigi (eds) (1980) Selected Methods in Cellular Immunology (W.H. Freeman and Co., NY).

[0742] Los trabajos de referencia estándar que establecen principios generales de inmunología incluyen Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, New York; Klein (1982) J., Immunology: The Science of Self-Nonself Discrimination (John Wiley & Sons, NY);

Kennett et al., eds. (1980) Monoclonal Antibodies, Hybridoma: A New Dimension in Biological Analyses (Plenum Press, NY); Campbell (1984) "Monoclonal Antibody Technology" in Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, ed. Burden et al., (Elsevier, Amsterdam); Goldsby et al., eds. (2000) Kuby Immunology (4a ed.; H. Freemand & Co.); Roitt et al. (2001) Immunology (6a ed.; London: Mosby); Abbas et al. (2005) Cellular and Molecular Immunology (5th ed.; Elsevier Health Sciences Division); Kontermann and Dubel (2001) Antibody Engineering (Springer Verlag); Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Press); Lewin (2003) Genes VIII (Prentice Hall 2003); Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Press); Dieffenbach and Dveksler (2003) PCR Primer (Cold Spring Harbor Press).

VIII. Composiciones farmacéuticas

[0743] La presente descripción también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, por ejemplo, (i) un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo descrita aquí, una molécula biespecífica (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico) descrita aquí, o un inmunoconjugado descrito en la presente, y (ii) un portador.

[0744] En particular, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones terapéuticas o de diagnóstico) que comprenden,

(1) al menos un componente activo terapéutica o diagnósticamente seleccionado del grupo que consiste en

(i) moléculas de unión descritas en la presente, por ejemplo, anticuerpos anti-FIX o porciones de unión al antígeno de las mismas, anticuerpos anti-FX o porciones de unión al antígeno de las mismas, moléculas biespecíficas que comprenden una especificidad anti-FIX y/o una especificidad anti-FX;

(ii) derivados de los mismos, por ejemplo, inmunoconjugados, proteínas de fusión o derivados con restos heterólogos que confieren una propiedad deseada a las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, semivida plasmática extendida);

(iii) polinucleótidos que codifican las moléculas de unión de (i) y/o los derivados de (ii);

(iv) vectores que comprenden los polinucleótidos de (iii);

(v) células que comprenden los polinucleótidos de (iii) o vectores de (iv); o,

(vi) combinaciones de los mismos; y,

(2) uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes.

[0745] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden ser adecuadas para usos veterinarios o usos farmacéuticos en humanos. Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento comprenden típicamente una o más componentes activos terapéutica o diagnósticamente descritos en el presente documento y uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes. La forma de la composición farmacéutica (por ejemplo, polvo seco, formulación líquida, etc.) y los excipientes, diluyentes y/o vehículos usados dependerán de los usos previstos de las composiciones, usos terapéuticos o de diagnóstico, y el modo de administración.

[0746] Las composiciones farmacéuticas que comprenden los componentes activos terapéutica o diagnósticamente descritos en este documento son para uso en, pero sin limitación, para diagnosticar, detectar o controlar un trastorno, en prevenir, tratar, controlar o mejorar un trastorno o uno o más síntomas del mismo, y/o en investigación.

[0747] Para usos terapéuticos, las composiciones farmacéuticas se pueden suministrar como parte de una composición farmacéutica estéril que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta composición farmacéutica puede estar en cualquier forma adecuada

(dependiendo del método deseado de administración a un paciente). Los métodos para llevar a cabo la administración son conocidos por los expertos en la técnica. La composición farmacéutica se puede administrar a un paciente por una variedad de rutas tales como oral, transdérmica, subcutánea, intranasal, intravenosa, intramuscular, intratumoral, intratecal, tópica o local. La ruta más adecuada para la administración en cualquier caso dado dependerá de los componentes activos terapéutica o diagnósticamente particulares, el sujeto, y la naturaleza y severidad de la enfermedad y la condición física del sujeto. Típicamente, la composición farmacéutica se administrará por vía subcutánea.

[0748] Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad predeterminada de un componente activo terapéutico o diagnósticamente descrito en el presente documento por dosis. La cantidad del componente activo terapéutico o diagnóstico incluida en una dosis unitaria dependerá de la enfermedad que se trate o diagnostique, así como de otros factores que son bien conocidos en la técnica. Tales dosificaciones unitarias pueden estar en forma de un polvo seco liofilizado que contiene una cantidad del componente activo terapéutica o diagnósticamente adecuado para una sola administración, o en forma de un líquido. Las formas de dosificación unitaria en polvo seco se pueden envasar en un kit con una jeringa, una cantidad adecuada de diluyente y/u otros componentes útiles para la administración. Las dosificaciones unitarias en forma líquida se pueden suministrar convenientemente en forma de una jeringa precargada con una cantidad del componente activo terapéutica o diagnósticamente adecuado para una única administración.

[0749] Las composiciones farmacéuticas también se pueden suministrar en forma masiva que contiene cantidades del componente activo terapéutica o diagnósticamente adecuado para múltiples

administraciones.

[0750] Las composiciones farmacéuticas también se pueden incluir en un recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para la administración.

[0751] Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse para el almacenamiento como formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas mezclando un componente activo terapéutica o diagnósticamente descrito en la presente que tiene el grado deseado de pureza con vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables opcionales típicamente empleados en la técnica (todos los cuales son a los que aquí se hace referencia como "portadores"), es decir, agentes tamponantes, estabilizadores, conservantes, isotonizantes, detergentes no iónicos, antioxidantes y otros aditivos misceláneos. Véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a edición (Osol, ed. 1980) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22a edición (Editado por Allen, Loyd V. Jr., 2012). Dichos aditivos no deberían ser tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas.

[0752] Las soluciones o suspensiones usadas para la aplicación intradérmica o subcutánea incluyen típicamente uno o más de los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijados, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; reguladores de pH tales como acetatos, citratos o fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. Tales preparaciones pueden incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

[0753] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para inyección incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina amortiguada con fosfato. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista facilidad de inyección. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensoactivos.

[0754] Se pueden añadir conservantes para retardar el crecimiento microbiano, y se pueden añadir en cantidades que varían desde aproximadamente 0.2% -1% (p/v). Los conservantes adecuados para uso con la presente descripción incluyen fenol, alcohol bencílico, metacresol, metilparabeno, propilparabeno, cloruro de octadecildimetilbencil amonio, haluros de benzalconio (por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro), cloruro de hexametonio y alquil parabenos tales como metilo o propil parabeno, catecol, resorcinol, ciclohexanol y 3-pentanol. Los isotonicificadores a veces conocidos como "estabilizantes" pueden añadirse para asegurar la isotonicidad de las composiciones líquidas de la presente descripción e incluyen alcoholes de azúcar polihídricos, por ejemplo alcoholes trivalentes o de azúcar superior, tales como glicerina, eritritol, arabitol,

xilitol, sorbitol y manitol.

[0755] Los estabilizantes se refieren a una amplia categoría de excipientes que pueden variar en función de un agente de carga a un aditivo que solubiliza el agente terapéutico o ayuda a prevenir la desnaturalización o adherencia a la pared del recipiente. Los estabilizantes típicos pueden ser alcoholes de azúcar polihídricos (enumerados anteriormente); aminoácidos tales como arginina, lisina, glicina, glutamina, asparagina, histidina, alanina, ornitina, L-leucina, 2-fenilalanina, ácido glutámico, treonina, etc., azúcares orgánicos o alcoholes de azúcar, tales como lactosa, trehalosa, estaquiosa, manitol, sorbitol, xilitol, ribitol, mioinositol, galactitol, glicerol y similares, incluyendo ciclitos tales como inositol; polietilenglicol; polímeros de aminoácidos; agentes reductores que contienen azufre, tales como urea, glutatión, ácido tióctico, tioglicolato sódico, tioglicerol, α-monotioglicerol y tiosulfato sódico; polipéptidos de bajo peso molecular (por ejemplo, péptidos de 10 residuos o menos); proteínas tales como albúmina de suero humano, albúmina de suero bovino, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como monosacáridos de polivinilpirrolidona, tales como xilosa, manosa, fructosa, glucosa; disacáridos tales como lactosa, maltosa, sacarosa y trehalosa; y trisacaridos tales como rafinosa; y polisacáridos tales como dextrano.

[0756] Los agentes amortiguadores ayudan a mantener el pH en el rango que estabiliza la proteína. Pueden estar presentes a una amplia variedad de concentraciones, pero típicamente estarán presentes en concentraciones que varían de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 50 mM.

[0757] Los agentes amortiguadores adecuados para uso con la presente descripción incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos y sus sales tales como reguladores de pH de citrato (por ejemplo, mezcla de citrato monosódico y citrato disódico, mezcla de citrato de ácido

cítrico y trisódico, mezcla de citrato de ácido cítrico y monosódico, etc.), reguladores de pH de succinato (por ejemplo, mezcla de succinato de ácido succínico-monosódico, mezcla de ácido succínico-hidróxido de sodio, succinato de ácido succínico-disódico, etc.), reguladores de pH de tartrato (por ejemplo, mezcla de tartrato de sodio y ácido tartárico, tartrato de ácido tartárico y potasio mezcla, ácido tartárico -mezcla de hidróxido de sodio, etc.), reguladores de pH de fumarato (por ejemplo, mezcla de ácido fumárico-fumarato monosódico, mezcla de fumarato de ácido fumárico-disódico, fumarato monosódico-mezcla de fumarato disódico, etc.), reguladores de pH de gluconato (por ejemplo, mezcla de ácido glucónico-gluconato de sodio, mezcla de ácido glucónico-hidróxido de sodio, mezcla de ácido glucónico-gluconato de potasio, etc.), regulador de pH de oxalato (por ejemplo, mezcla de ácido oxálico y oxalato de sodio, ácido oxálico-hidrato de sodio mezcla de roxidos, mezcla de ácido oxálico y oxalato de potasio, etc.), reguladores de pH de lactato (por ejemplo, mezcla de ácido láctico-lactato de sodio, mezcla de ácido láctico-hidróxido de sodio, ácido láctico-lactato de potasio, etc.) y reguladores de pH de acetato (por ejemplo, ácido acético mezcla de ácido-acetato de sodio, ácido acético-hidróxido de sodio, etc.). Además, se pueden usar reguladores de pH de fosfato, reguladores de pH de histidina y sales de trimetilamina tales como Tris.

[0758] Los excipientes misceláneos adicionales incluyen agentes de carga (por ejemplo, almidón), agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metionina, vitamina E) y cosolventes.

IX. Tratamiento y métodos de diagnóstico

[0759] La presente descripción también proporciona métodos de tratamiento y diagnóstico que comprenden el uso de las moléculas de unión descritas en la presente (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX,

anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células).

(a) Usos terapéuticos

[0760] En un aspecto, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) se pueden usar para prevenir, tratar o revertir una coagulación o un trastorno hemorrágico. En otro aspecto, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una molécula de unión descrita en la presente (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otra composición del presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células). El sujeto puede ser un mamífero, tal como, pero sin limitarse a, un ser humano, un ratón, una rata, un conejillo de Indias, un animal domesticado, tal como, pero no limitado a, una vaca, un caballo, una oveja, un cerdo, una cabra, un gato, un perro, un hámster, un burro. En un aspecto, el sujeto es un humano.

[0761] En varios aspectos, la coagulación o el trastorno hemorrágico son causados por la ausencia de un factor de coagulación. Un experto en la técnica apreciaría los tipos de trastornos de coagulación o hemorragia asociados con la ausencia de un factor de coagulación. En algunos aspectos, la coagulación o el trastorno hemorrágico pueden ser hemofilia o enfermedad de von Willebrand. En otro aspecto, el trastorno de coagulación o hemorragia es hemofilia A o hemofilia adquirida. En un aspecto particular, el trastorno de coagulación o hemorragia es la hemofilia A. En otro aspecto, la coagulación o trastorno hemorrágico es hemofilia adquirida en la que

el sujeto ya no produce FVIII.

[0762] En diversos aspectos, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) puede administrarse a un sujeto con hemofilia A leve, hemofilia A moderada o hemofilia A grave. En otro aspecto, las moléculas de unión descritas en el presente documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anti-FIX biespecífico/anti- Anticuerpos FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) se pueden administrar a un sujeto con niveles plasmáticos de factor de 6% a 30%, 2% a 5%, o 1% o menos.

[0763] En algunos aspectos, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) se puede administrar a un sujeto con hemofilia A o se sospecha que tiene hemofilia A cuando hay una herida externa en el sujeto. En otro aspecto, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) pueden administrarse a un sujeto con hemofilia A o sospechoso de tener hemofilia A con una herida externa existente en el sujeto. En otro aspecto, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) se pueden administrar a un sujeto con una herida externa hasta que la herida se haya curado. En algunos

aspectos, la herida puede incluir, pero no se limita a, una abrasión, una laceración, una punción o una avulsión.

[0764] En algunos aspectos, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) se puede administrar a un sujeto con hemofilia, A o sospechoso de tener hemofilia A, antes, durante o después de la cirugía, una lesión grave o un trabajo dental.

[0765] En algunos aspectos, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) se pueden administrar a un sujeto con hemofilia A, o se sospecha que tiene hemofilia A, y ha experimentado sangrado espontáneo. En otro aspecto, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) pueden ser administrado a un sujeto con hemofilia A, o sospechoso de tener hemofilia A, y ha experimentado sangrado una vez, dos o más veces en una semana.

[0766] En diversos aspectos, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) se pueden administrar a un sujeto de cualquier grupo de edad que padece o se sospecha que tiene hemofilia A. En algunos aspectos, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de

la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) se pueden administrar a un niño de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17 años de edad que padecen o se sospecha que tienen hemofilia A. En otro aspecto, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) de las mismas se pueden administrar a un niño que padece o se sospecha que tiene hemofilia A.

[0767] En otros aspectos más, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) se puede administrar a un sujeto que es un bebé de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses de edad que padece hemofilia A o que se sospecha que tiene hemofilia A .

[0768] En algunos aspectos, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) se administran a un sujeto a una edad temprana antes del primer episodio de sangrado.

[0769] En otros aspectos, administrar las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otras composiciones de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) antes del primer episodio de sangrado protege contra hemorragias adicionales y el desarrollo de daño articular en el futuro.

[0770] En algunas modalidades, administrar una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX,

anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) u otra composición de la presente descripción (por ejemplo, ácidos nucleicos, vectores, células) a los sujetos puede tener los siguientes efectos, pero no se limita a, hemostasia, dolor reducido y movilidad mejorada.

[0771] También se proporciona un método para promover la activación de FX en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo, molécula biespecífica, inmunoconjugado, composición farmacéutica, ácido nucleico (por ejemplo, ADN o ARNm), vector, o célula (por ejemplo, una célula huésped) descrita aquí, o una combinación de los mismos.

[0772] También se proporciona un método para reducir la frecuencia o el grado de un episodio hemorrágico en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un anticuerpo, molécula biespecífica, inmunoconjugado, composición farmacéutica, ácido nucleico (por ejemplo ADN o ARNm), vector, o célula (por ejemplo, una célula huésped) descrita aquí, o una combinación de los mismos.

[0773] En algunos aspectos, el sujeto se ha desarrollado, tiene una tendencia a desarrollarse, y está en riesgo de desarrollar un inhibidor contra el Factor VIII ("FVIII"). En algunos aspectos, el inhibidor contra FVIII es un anticuerpo neutralizante contra FVIII. En algún aspecto, el sujeto está en tratamiento con FVIII o es candidato para el tratamiento con FVIII, por ejemplo, terapia de reemplazo de FVIII.

[0774] En algunos aspectos, el episodio de sangrado es el resultado de hemartrosis, hemorragia muscular, sangrado oral, hemorragia, hemorragia en los músculos, hemorragia oral, trauma, trauma capitis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal, hemorragia intraabdominal, hemorragia intratorácica, fractura ósea,

sangrado del sistema nervioso central, sangrado en el espacio retrofaríngeo, sangrado en el espacio retroperitoneal, sangrado en la cubierta del psoas ilíaco o cualquier combinación de los mismos.

[0775] La presente descripción también proporciona un método para tratar un trastorno de la coagulación sanguínea en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una molécula biespecífica, inmunoconjugado, composición farmacéutica, ácido nucleico (por ejemplo, ADN o ARNm), vector, o célula (por ejemplo, una célula huésped) descrita aquí, o una combinación de los mismos.

[0776] En algunos aspectos, el trastorno de la coagulación sanguínea es la hemofilia A o la hemofilia B. En algunos aspectos, el sujeto es un sujeto humano.

[0777] En algunos aspectos, el sujeto está siendo sometido o ha sido sometido a terapia de reemplazo con FVIII. En algunos aspectos, la molécula biespecífica se administra en combinación con una terapia de hemofilia. En algunos aspectos, la terapia de hemofilia es una terapia de reemplazo de FVIII. En algunos aspectos, la molécula biespecífica se administra antes, durante o después de la administración de la terapia de hemofilia. En algunos aspectos, la molécula biespecífica se administra por vía intravenosa o subcutánea.

[0778] En algunos aspectos, la administración de la molécula biespecífica reduce la frecuencia de episodios de hemorragia por disrupción, episodios hemorrágicos espontáneos o hemorragia aguda. En algunos aspectos, la administración de la molécula biespecífica reduce la tasa de sangrado anualizado en un 5%, 10%, 20%, 30% o 50%.

[0779] Las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) pueden administrarse por cualquier ruta apropiada a la afección a tratar. Las moléculas de unión descritas aquí (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-

FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) típicamente se administrarán por vía parenteral, es decir, infusión, subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica. En algunos aspectos, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) se administran por vía subcutánea.

[0780] En ciertos aspectos, las moléculas de unión descritas en el presente documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) se administran de forma intermitente o discontinua. En diversos aspectos, los niveles de dosis de las moléculas de unión descritas en el presente documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIXa/anti-FX), por ejemplo, administrados por inyección, tales como rango de inyección subcutánea desde aproximadamente 0.0001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal.

[0781] En algunos aspectos, las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos anti-FIX/anti-FX biespecíficos) se administran hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

(b) Usos de diagnóstico

[0782] La presente descripción proporciona además métodos de diagnóstico útiles para el diagnóstico de enfermedades caracterizadas por la expresión anormal o defectuosa de factores de coagulación, tales como FIX y FX. En algunos aspectos, el diagnóstico implica medir el nivel de expresión de FIX (por ejemplo, FIXa) y/o FX (por ejemplo, FXz) en tejidos o fluidos corporales de un individuo y comparar el nivel de expresión medido con un nivel de expresión estándar de FIX (por ejemplo, FIXa) y/o FX (por ejemplo, FXz) en tejido normal o fluido corporal, por lo que un aumento o disminución

en el nivel de expresión en comparación con el estándar es indicativo de un trastorno.

[0783] Las moléculas de unión de la presente descripción y fragmentos de unión al antígeno, variantes y derivados de los mismos pueden usarse para analizar los niveles de proteína FIX (por ejemplo, FIXa) y/o FX (por ejemplo, FXz) en una muestra biológica usando métodos inmunohistológicos clásicos conocidos para los expertos en la técnica (por ejemplo, ver Jalkanen, y col., J. Cell. Biol. 101: 976-985 (1985); Jalkanen y col., J. Cell Biol. 105: 3087-3096 (1987)).

[0784] Otros métodos basados en anticuerpos útiles para detectar la expresión de proteína FIX (por ejemplo, FIXa) y/o FX (por ejemplo, FXz) incluyen inmunoensayos, tales como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA), inmunoprecipitación o transferencia de Western. Los ensayos adecuados se describen con más detalle en otra parte de este documento.

[0785] La frase que analiza el nivel de expresión del polipéptido FIX (por ejemplo, FIXa) o FX (por ejemplo, FXz) se refiere tanto a la medición cualitativa o cuantitativa como a la estimación del nivel de polipéptido FIX (por ejemplo, FIXa) o FX (por ejemplo, FXz) en una primera muestra biológica directamente (por ejemplo, determinando o estimando el nivel absoluto de proteína) o relativamente (por ejemplo, comparando el nivel de polipéptido asociado a la enfermedad en una segunda muestra biológica).

[0786] El nivel de expresión del polipéptido FIX (por ejemplo, FIXa) o FX (por ejemplo, FXz) en la primera muestra biológica puede medirse o estimarse y compararse con un nivel de polipéptido estándar FIX (por ejemplo, FIXa) o FX (por ejemplo, FXz), siendo el estándar tomado de una segunda muestra biológica obtenida de un individuo que no tiene el trastorno o que se determina mediante niveles promedio de una población de individuos que no tienen el trastorno. Como se apreciará en la técnica, una vez que se conoce el nivel de

polipéptido "estándar" de FIX (por ejemplo, FIXa) o FX (por ejemplo, FXz), se puede usar repetidamente como un estándar para comparación.

[0787] La presente descripción proporciona un método para medir un nivel de FIX activado en un sujeto que lo necesita que comprende poner en contacto un anticuerpo anti-FIXa descrito en este documento, o una porción de unión al antígeno del mismo, con una muestra obtenida del sujeto en condiciones adecuadas y midiendo la unión del anticuerpo anti-FIXa o la porción de unión al antígeno del mismo a FIXa en la muestra.

[0788] En una modalidad, el anticuerpo anti-FIXa o la porción de unión al antígeno del mismo en la Clase I puede usarse para medir el nivel de FIX activado en un complejo de tenasa en comparación con el zimógeno FIXa o FIX libre. En otra modalidad, el anticuerpo anti-FIXz o la porción de unión al antígeno del mismo en la Clase IV puede usarse para medir el nivel de zimógeno de FIX en comparación con FIXa o FIXa libres en un complejo de tenasa. En otras modalidades, el anticuerpo anti-FIXa o la porción de unión al antígeno del mismo en la Clase II puede usarse para medir el nivel de FIX libres en comparación con FIXa en un complejo de tenasa o zimógeno de FIX. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-FIXa o la porción de unión al antígeno del mismo en la Clase III se puede usar para medir el nivel de FIX activado (es decir, FIXa y FIXa libres en un complejo de tenasa) en comparación con el zimógeno de FIX.

[0789] También se proporciona un método para medir zimógeno FX (FXz) en un sujeto que lo necesita que comprende poner en contacto un anticuerpo anti-FXz, o una porción de unión al antígeno del mismo, en la Clase V con una muestra obtenida del sujeto en condiciones adecuadas y medir la unión del anticuerpo anti-FX o la porción de unión al antígeno del mismo a FXz en la muestra. En otras modalidades, el anticuerpo anti-FXa, o la porción de unión al antígeno del mismo, en la Clase VI puede usarse para medir el nivel de FX activado en

comparación con zimógeno de FX. En algunos aspectos, la muestra es sangre o suero.

X. Tratamientos combinados

[0790] Las moléculas de unión descritas en este documento (por ejemplo, anticuerpos anti-FIX, anticuerpos anti-FX, o anticuerpos biespecíficos anti-FIX/anti-FX) se pueden administrar como el único agente activo o también se pueden administrar en combinación con uno o más medicamentos adicionales o agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, por ejemplo, como una terapia de combinación. Por ejemplo, el agente adicional puede ser un agente terapéutico reconocido en la técnica como útil para tratar la enfermedad o afección que se trata con el anticuerpo biespecífico proporcionado en este documento. La combinación también puede incluir más de un agente adicional, por ejemplo, dos o tres agentes adicionales.

[0791] En ciertas modalidades, el medicamento o agente terapéutico adicional es un agente rutinariamente usado en el tratamiento de la coagulación o trastornos hemorrágicos. Los expertos en la técnica reconocerán agentes terapéuticos de rutina. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente de terapia de hemofilia. Un agente de terapia de hemofilia ejemplar incluye, pero no se limita a terapia de reemplazo de concentrado de factor. En modalidades particulares, la terapia de reemplazo de cofactores es la terapia de reemplazo de FVIII. Los expertos en la técnica sabrán que la terapia de reemplazo puede ser un reemplazo de FVIII derivado de plasma y/o recombinante. En algunas modalidades, la terapia de reemplazo de FVIII es FVIII recombinante. En otra modalidad, la terapia de reemplazo de FVIII es FVIII derivado de plasma. En diversas modalidades, el medicamento o agente terapéutico adicional puede incluir, por ejemplo, acetato de desmopresina, medicamentos que

preservan los coágulos (por ejemplo, antifibrinolíticos) o selladores de fibrina.

[0792] En ciertas modalidades, el medicamento o agente terapéutico adicional se puede administrar a un sujeto, antes, durante o después de la administración de los anticuerpos descritos en este documento. En diversas modalidades, el medicamento o agente terapéutico adicional y los anticuerpos proporcionados en este documento pueden administrarse en el mismo programa de dosificación. En algunas modalidades, el medicamento o agente terapéutico adicional se administra simultáneamente con los anticuerpos descritos en este documento.

[0793] En diversas modalidades, el medicamento o agente terapéutico adicional se administra profilácticamente o según una necesidad. En otra modalidad, el medicamento adicional o agente terapéutico se administra como tratamiento primario. En otras modalidades, el medicamento adicional o agente terapéutico se administra como el tratamiento secundario.

[0794] En algunas modalidades, cuando una molécula de unión descrita en este documento (por ejemplo, un anticuerpo anti-FIX y anticuerpo anti-FX, un anticuerpo biespecífico anti-FIX/anti-FX, o un inmunoconjugado) se administra con o como complemento de los estándares de atención, el tratamiento con la molécula de unión descrita en este documento puede iniciarse antes del comienzo de la terapia estándar, por ejemplo un día, varios días, una semana, varias semanas, un mes o incluso varios meses antes del comienzo de la terapia estándar.

XI. Kits

[0795] La presente descripción también proporciona kits que comprenden una molécula de unión descrita en el presente documento o una porción de unión al antígeno de la misma que puede usarse para

realizar los procedimientos descritos en el presente documento. En ciertos aspectos, un kit comprende (i) un anticuerpo, molécula biespecífica, inmunoconjugado, composición farmacéutica, ácido nucleico (por ejemplo, ADN o ARNm), vector o célula (por ejemplo, una célula huésped) descrita aquí, o una combinación de los mismos, y (ii) instrucciones de uso. En algunos aspectos, un kit comprende un anticuerpo, molécula biespecífica, inmunoconjugado, composición farmacéutica, ácido nucleico (por ejemplo, ADN o ARNm), vector o célula (por ejemplo, una célula huésped) descrita aquí, o una combinación de los mismos, en uno o más contenedores.

[0796] En algunos aspectos, los kits contienen todos los componentes necesarios y/o suficientes para realizar un ensayo de detección, incluidos todos los controles, instrucciones para realizar ensayos y cualquier software necesario para el análisis y la presentación de resultados.

[0797] Un experto en la técnica reconocerá fácilmente que los anticuerpos, moléculas biespecíficas (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos), inmunoconjugados, composiciones farmacéuticas, ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN o ARNm), vectores o células (por ejemplo, una célula huésped) aquí descritos, o combinaciones de los mismos, pueden incorporarse fácilmente en uno de los formatos de kit establecidos que son bien conocidos en la técnica.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Generación de anticuerpos que se unen de manera preferencial a FIXa sobre FIX

[0798] Diseño de Selecciones de Anticuerpos y Producción de Anticuerpos: Se seleccionó una serie de anticuerpos humanos contra FIX humano activado de una biblioteca de levadura de anticuerpo humano Adimab (ADIMAB, 7 Lucent Drive, Lebanon, NH 03766). Las

selecciones de anticuerpos se realizaron usando tres variantes diferentes de Factor IX:

(i) "FIX no activable" (también abreviado como FIXn) que es el Factor IX que porta una mutación de arginina a alanina en la posición 180 (numeración madura) que impide su activación y mantiene el Factor IX en la forma zimógeno (FIXz);

(ii) "FIXa libre", que es una forma de FIX activado y se cree que está en una conformación de FIX activado cuando no está unido a FVIIIa en un complejo de tenasa); y

(iii) "FIXa-SM", que es una forma de FIX activado con una mímica del sustrato (por ejemplo, clorometil-cetona L-Glu-Gly-Arg, es decir, EGR-CMK) unida covalentemente al sitio activo, que está destinado a imitar la conformación más activa de FIX activado.

[0799] Los diagramas esquemáticos de zimógeno de FIX (por ejemplo, FIX no activable), FIX activado libre y FIXa-SM (por ejemplo, Factor IXa + EGR-CMK) se muestran en la figura 1A.

[0800] En cada caso, la secuencia FIX fue seguida por un enlazador GS y una etiqueta de biotinilación en el extremo C de las moléculas. Cuando se coexpresa con la biotina ligasa, BirA, en presencia de biotina, la molécula FIX resultante portará una única etiqueta de biotina para permitir selecciones con la biblioteca de visualización de Adimab.

[0801] El FIX no activable se expresó recombinantemente con BirA en presencia de biotina y se purificó de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. El FIXa libre, también coexpresado con BirA en presencia de biotina, se generó a partir de la expresión de un precursor no activado (zimógeno de FIX), que se purificó de la misma manera que el FIX no activable. El precursor de FIX no activado se activó luego mediante la adición del factor de coagulación recombinante XIa a una relación molar de 1:500 en presencia de calcio y posteriormente se purificó mediante cromatografía de exclusión

molecular de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

[0802] La adición de un tripéptido clorometilcetona (es decir, EGR-CMK) para liberar FIXa da como resultado el enlace covalente del péptido, o imitador del sustrato, y el sitio activo de FIXa. Mientras que el enlace irreversible con el péptido neutraliza la actividad de FIXa, se cree que el complejo imita la conformación más fija o más activa del sustrato de FIXa. Para generar Factor IX activado con un sustrato imitador unido covalentemente al sitio activo (es decir, FIXa-SM), se incubó FIXa libre con un exceso molar de 5 veces del péptido en presencia de calcio y 30% de etilenglicol durante seis horas. El exceso de péptido se eliminó mediante cromatografía de exclusión por tamaño o diálisis y se confirmó la saturación del sitio activo mediante espectrometría de masas.

[0803] Las proteínas FIX utilizadas en el ejemplo descrito anteriormente se produjeron de forma recombinante de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Las secuencias de los factores de coagulación son: FIX no activable (SEQ ID NO: 773), FIXa libre (47 a 191 de SEQ ID NO: 764 y aminoácidos 227 a 461 de SEQ ID NO: 764) y FIXa-SM son (47 a 191 de SEQ ID NO: 764 y los aminoácidos 227 a 461 de SEQ ID NO: 764 con EGR-CMK unido covalentemente al sitio activo) se muestran en la tabla 3.

[0804] Todas las proteínas FIX se intercambiaron con regulador de pH en solución salina amortiguada con Tris con $CaCl_2$ 5 mM como aditivo, según los métodos conocidos en la técnica.

[0805] Se generaron un conjunto de anticuerpos contra FIXa, que son capaces de asociarse preferentemente con FIXa frente a FIX, de una manera similar a la del FVIIIa. Para generar estas clases de anticuerpos, se cribaron bibliotecas de expresión de Adimab de acuerdo con los métodos descritos en las Publicaciones de Estados Unidos Nos. 2010/0056386 y 2009/0181855, que se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Véase, por ejemplo, Van Deventer y

Wittrup (2014) Methods Mol. Biol. 1319: 3-36; Chao et al. (2006), Nature Protocols 1 (2):755-768; Feldhaus et al. (2003) Nature Biotechnology 21 (2): 163-170; Boder y Wittrup (1997) Nature Biotechnology 15 (6): 553-557, todos los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

[0806] Después de varias rondas iterativas de presión selectiva positiva hacia el FIXa y/o FIXa-SM libre de antígeno dirigido y la presión selectiva negativa contra el FIX no activable, las colonias se secuenciaron para identificar clones únicos, usando técnicas conocidas en la técnica. Tras la selección del anticuerpo, se expresaron y purificaron 658 anticuerpos de estos anticuerpos selectivos en resina de proteína A de levadura, de acuerdo con la metodología estándar. Posteriormente, los 658 anticuerpos se rastrearon nuevamente para su unión preferencial a FIXa libre y/o FIXa unida a imitación frente a FIX no activable, esta vez mediante Interferometría Bio-Capa (BLI).

[0807] A menos que se indique lo contrario, todos los antígenos en los experimentos BLI descritos en este documento se adquirieron de Haematologic Technologies, Inc. (HTI, 57 River Road, Essex Junction, VT, USA): FIXz (No. Cat. HCIX-0040), FIXa libre (Cat. No. HCIXA-0050) y FIXa-SM (Cat. No. HCIXA-EGR). El OctetRed94, Ocetet QK 384 o el sistema Octet HTX se usaron para todos los experimentos de BLI. Todos los métodos, con respecto a las concentraciones de anticuerpos y antígenos, así como los tiempos de incubación para los diversos pasos, se basan en las recomendaciones del fabricante. Los pasos iniciales fueron 60 segundos. Los anticuerpos se cargaron en sondas de cuantificación de IgG antihumana a concentraciones que oscilaban entre 100-200 nM o 10-15 ug/ml durante 180 segundos. Las concentraciones de antígeno oscilaron entre 10-250 nM y la asociación del antígeno a las sondas cargadas de anticuerpo oscila entre 90-180 segundos. Las etapas de disociación se realizaron en regulador de pH

solo durante 90-180 segundos. Todos los experimentos BLI se realizaron con tampones que incluían NaCl 100-200 nM, Tris 25-50 mM pH 7.4-8.0 o Hepes 25-50 mM pH 7.4-8.0, con o sin BSA al 0.1%, con o sin CaCl2 2.5-5 mM. Detalles adicionales para experimentos específicos se dan en los ejemplos a continuación. La unión relativa de varios anticuerpos a un antígeno particular generalmente se informa como la "respuesta", o el cambio en el cambio de nanómetros desde el comienzo hasta el final de la fase de asociación. La respuesta de unión al antígeno depende de la cantidad de anticuerpo cargado en la sonda durante la fase de carga. Por lo tanto, si la cantidad de anticuerpo cargado en la sonda es la misma, y la concentración de los antígenos y la duración de la fase de asociación son las mismas, estas respuestas son comparables. En otros casos, el software ForteBio Data Analysis se puede usar para calcular un K_D. En todos los casos, se confirmó la falta de unión no específica de los antígenos a las sondas de IgG AHQ antihumana.

[0808] En la figura 2 se muestra un esquema de la selección experimental para identificar anticuerpos que se unen preferentemente a FIXa y FIXa-SM libres. Los detalles del esquema de triaje se proporcionan en la sección "Caracterización de la unión de anticuerpo a antígeno objetivo" y "Detección de anticuerpos para el comportamiento biofísico" a continuación.

[0809] Este análisis de anticuerpos adicional dio como resultado un conjunto de 93 anticuerpos que pueden unirse preferencialmente a FIXa y/o FIXa-SM libres. Las secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos de las regiones variables se proporcionan a continuación. La línea germinal y las secuencias de CDR de VH y VL de esos 93 anticuerpos se muestran en las figuras 3A, 3B, 3C y figura 3D (excepto BIIB-9-1335 y BIIB-9-1336, que se obtuvieron mediante el método mostrado en el ejemplo 5 a continuación).

[0810] Caracterización de la unión de anticuerpos al antígeno FIXa: para identificar anticuerpos descubiertos en nuestras selecciones preliminares que demostraron unión preferencial a FIXa libre en comparación con FIX no activable, los 658 anticuerpos purificados de la biblioteca de levadura Adimab se cribaron usando BLI en un formato de ensayo monovalente con anticuerpo 150 nM usando biosensores de inmersión y lectura de cuantificación de IgG antihumana (AHQ) (Pall ForteBio: Catálogo No. 18-5005). BLI se realizó en el OctetRed94 o el sistema Octet HTX, de acuerdo con el procedimiento estándar. Brevemente, los biosensores se equilibraron en solución salina amortiguada con Tris complementada con $CaCl_2$ 5 mM y albúmina de suero bovino al 0.1% (TBSFCa). Las placas se transfirieron luego al instrumento. Se realizó un paso de remojo en el instrumento, con incubación de los biosensores durante 60 segundos en TBSFCa. Luego, los biosensores se transfirieron a pocillos que contenían la IgG representativa (150 nM en TBSFCa) durante 180 segundos. Después de esto, los biosensores se incubaron en TBSFCa durante 60 segundos para establecer la línea base. A continuación, los biosensores se transfirieron a pocillos que contenían el antígeno deseado (100 nM en TBSFCa) y se incubaron durante 90 segundos. Finalmente, los sensores se transfirieron a TBSFCa solo durante 90 segundos de incubación.

[0811] Casi todos los 658 anticuerpos identificados en las selecciones iniciales de la biblioteca de levaduras dirigidas hacia la especificidad de FIXa libre mostraron una afinidad de unión más próxima al FIXa libre que al FIX no activable. Cuatro anticuerpos (es decir, BIIB-9-397, BIIB-9-578, BIIB-9-612 y BIIB-9-631) tenían una mayor afinidad de unión a FIX no activable que a FIXa libre en el ensayo BLI.

[0812] El valor de respuesta máximo (nm) después de la fase de asociación de antígeno, para FIXa libre 100 nM o FIX no activable, se

trazó para cada uno de los 93 anticuerpos identificados en las selecciones (figura 4A y 4B).

[0813] Los anticuerpos cuya afinidad de unión a FIXa libre, medida por BLI, era mayor que a FIX no activable es probable que se unan preferentemente a FIXa libre, por ejemplo, debido a la unión selectiva a un epítopo en FIXa humano que es exclusivo de FIXa, o a un epítopo en FIXa que es significativamente diferente de un epítopo correspondiente en FIX zimógeno. En otras palabras, la unión preferencial de los anticuerpos a FIXa puede ser conducida, por ejemplo, por la unión a un epítopo que está ausente en el zimógeno FIX, o por la afinidad de unión más alta al mismo epítopo o una variante del mismo (por ejemplo, un epítopo de superposición o un epítopo conformacionalmente diferente).

[0814] La figura 5 muestra la tabla de aparente afinidad monovalente (KD) para liberar FIXa para cada uno de los anticuerpos enumerados como se determina por los algoritmos de ajuste 1:1 proporcionados en el software ForteBio Data Analysis 9.0.

[0815] Los perfiles de unión de BLI para un subconjunto seleccionado de anticuerpos analizados se proporcionan en las figuras 6A-6E. Las afinidades monovalentes aproximadas a FIXa libre o FIX no activable para un conjunto de selección de prueba de anticuerpos, según se determina por BLI, se enumeran en la figura 6F.

[0816] Se predice que los anticuerpos biespecíficos que reconocen preferentemente la conformación más activa de FIXa (es decir, FXa-SM) tendrán una actividad mayor que aquellos que se unen preferentemente a FIXa libre.

[0817] Como se demuestra en la figura 7, un subconjunto de los 93 anticuerpos que mostraron una mayor afinidad de unión a FIXa libre que a FIX no activable se evaluó adicionalmente por su unión a FIXa libre 100 nM y FIXa-SM 100 nM en un ensayo de unión monovalente BLI con anticuerpo 150 nM en el OctetRed94 o el sistema Octet HTX según

los procedimientos del fabricante. Brevemente, los biosensores de inmersión y lectura de cuantificación de IgG antihumana (AHQ) (Pall Fortebio: Catálogo No. 18-5005) se equilibraron en TBSFCa. Las placas se transfirieron luego al instrumento. Se realizó un paso de remojo en el instrumento, con incubación de los biosensores durante 60 segundos en TBSFCa. Luego, los biosensores se transfirieron a pozos que contenían la IgG representativa (150 nM en TBSFCa) durante 180 segundos. Después de esto, los biosensores se incubaron en TBSFCa durante 60 segundos para establecer la línea base. Luego, los biosensores se transfirieron a pozos que contenían el antígeno deseado (100 nM en TBSFCa) y se incubaron durante 90 segundos. Finalmente, los sensores se transfirieron a TBSFCa solo para una incubación de 90 segundos.

[0818] Para una serie de anticuerpos, se observó una mayor unión a FIXa-SM que a FIXa libre. Se proporcionan ejemplos representativos de perfiles de unión de BLI para la asociación a cada antígeno objetivo en las figuras 8A-8E. La tabla en la figura 8F, enumera las afinidades aparentes para anticuerpos contra cada antígeno objetivo de acuerdo con los algoritmos de ajuste proporcionados en el software ForteBio Data Analysis 9.0.

[0819] Se identificaron cuatro clases de anticuerpos de experimentos BLI destinados a abordar la especificidad de los anticuerpos descubiertos en las selecciones:

[0820] Clase I: los anticuerpos se unen preferentemente a FIXa-SM en comparación con FIXa libre o FIX no activable. BIIB-9- 460 y BIIB-9-484 son ejemplos de esta clase, como se muestra en la figura 9A;

[0821] Clase II: los anticuerpos se unen preferentemente a FIXa libre que a FIXa-SM o FIX no activable, como se representa por BIIB-9-885 y BIIB-9-416 (figura 9B);

[0822] Clase III: los anticuerpos se unen a FIXa-SM o a FIXa

libre con casi equivalencia, pero no se asocian de manera apreciable con FIX no activable. BIIB-9-1287 sirve como un ejemplo de esta clase (figura 9C); y,

[0823] Clase IV: los anticuerpos se unen preferentemente a FIX no activable en comparación con FIXa o FIXa-SM libre (figura 9D). BIIB-9-397 sirve como un ejemplo de esta clase.

[0824] En la figura 10 se proporciona la tabla que enumera la asignación de clase para todos los anticuerpos anti-FIX (por ejemplo, anticuerpo anti-FIXa o anticuerpo anti-FIXz) descrito en el presente documento.

[0825] Cribado de anticuerpos para el comportamiento biofísico: se examinaron 93 anticuerpos anti-FIX mediante espectroscopía de nanopartículas de autointelación de captura de afinidad (AC-SINS), un ensayo que microconcentra el anticuerpo objetivo en la superficie de nanopartículas para evaluar la autoasociación. Las pantallas AC-SINS para identificar anticuerpos con propiedades biofísicas deficientes, por ejemplo, autoagregación, en relación con sus pares se realizaron según los métodos descritos en la literatura. Ver, por ejemplo, Liu et al. (2014) MAbs. 6 (2): 483-92; y Wu et al. (2015) Protein Engineering, Design and Selection 28: 403-414, que se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Cada anticuerpo se capturó en la superficie de nanopartículas de oro con una concentración inicial de 40 µg/ml en un volumen de 100 µl y se incubó a temperatura ambiente durante dos horas. Después de la incubación, se determinó la absorbancia a lo largo de un espectro de longitudes de onda. En los casos de autoasociación de anticuerpos, la distancia entre partículas disminuye, dando como resultado longitudes de onda de absorbancia máximas más altas. En comparación con los estándares internos de comportamiento biofísico, las longitudes de onda máximas de más de 540 nm son indicativas de anticuerpos que tienen una propensión a auto-interactuar. En la figura 11 se muestra

la tabla que enumera las longitudes de onda máximas calculadas para 93 anticuerpos anti-FIX según lo determinado por AC-SINS.

EJEMPLO 2

Generación de anticuerpos que se unen de manera preferencial a FX sobre FXa

[0826] Diseño de Selecciones de Anticuerpos y Producción de Anticuerpos: Con el objetivo de obtener anticuerpos que se unan selectivamente al zimógeno FX (por ejemplo, factor X no activable (FX)) sobre Factor X activado (FXa), se seleccionaron anticuerpos de una biblioteca de levadura de anticuerpos humanos Adimab realizado utilizando tres variantes diferentes de Factor X:

(i) "Factor X no activable" ("FXn"), que es FX que porta una mutación de arginina a alanina en la posición 194 (numeración madura) que impide su activación y mantiene el FX en forma de zimógeno. Este fue el FXz (zymogen FX) que se utilizó para los experimentos BLI. FXn fue producido y biotinilado en casa como se describe a continuación;

(ii) "FX libre" ("FXa") que es una forma de FX activado sin ningún tipo de imitación de sustrato y se cree que está en una conformación de FX activada de tipo salvaje (HTI, Cat No. HCXA-0060); y,

(iii) "FXa-SM", que es una forma de Factor X activado con un imitador de sustrato (por ejemplo, EGR-CMK) unido covalentemente al sitio activo (HTI, Cat No. HCXA-EGR). En algunos casos, el imitador del sustrato se biotiniló (BEGR-CMK) y se unió covalentemente al sitio activo (HTI, Cat. No. HCXA-BEGR).

[0827] Los diagramas esquemáticos de zimógeno de FX, FXa libre y FXa-SM (Factor Xa + EGR-CMK) se muestran en la figura 1B.

[0828] La secuencia de FX no activable fue seguida por un enlazador GS y una etiqueta de biotinilación en el extremo C de la molécula. Cuando se coexpresa con la biotina ligasa, BirA, en

presencia de biotina, la molécula FX resultante porta una etiqueta única de biotina para permitir selecciones con la biblioteca de visualización Adimab.

[0829] El FX no activable se expresó recombinantemente con BirA en presencia de biotina y se purificó de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

[0830] Como es el caso para FIXa, un tripéptido clorometilcetona (es decir, EGR-CKM) de la secuencia EGR puede modificar covalentemente el sitio activo de FXa, imitando una conformación de FXa unida al sustrato.

[0831] Para los fines de las selecciones negativas, se adquirieron FXa libre (HTI, Cat. No. HCXA-0060) y FXa-SM humano (HTI, catálogo No. HCXA-EGR y HCXA-BEGR) de Haematologic Technologies Incorporated (HTI).

[0832] Todas las proteínas FX, ya sean producidas internamente o adquiridas, se intercambiaron en regulador de pH en solución salina amortiguada con Tris con $CaCl_2$ 5 mM como un aditivo, según los métodos conocidos en la técnica. En esta descripción, se describe un conjunto de anticuerpos generados contra FX no activable, que demuestran una mayor unión a FX no activable que a FXa (por ejemplo, imitación de FXa o FXa libre) (de manera similar a la de FVIIIa).

[0833] Como en el caso de los anticuerpos anti-FIX descritos anteriormente, las librerías de expresión de Adimab se rastrearon de acuerdo con los métodos descritos en las Publicaciones de Estados Unidos Nos. 20100056386 y 20090181855. Después de varias rondas iterativas de presión selectiva positiva hacia el antígeno dirigido FX , es decir, FX no activable, así como presión selectiva negativa contra las colonias de FXa o FXa-SM libres se secuenciaron para identificar clones únicos usando técnicas conocidas en la técnica. Tras la selección del anticuerpo, se expresaron y purificaron más de 800 anticuerpos en resina de proteína A de levadura, de acuerdo con

la metodología estándar. El análisis experimental para identificar anticuerpos que se unen selectivamente a FX no activable se describe en la figura 2.

[0834] Los detalles de la segunda etapa del esquema de triaje se proporcionan en las secciones tituladas "Caracterización de unión de anticuerpo al factor de antígeno objetivo X (FX)" y "Detección de anticuerpos para comportamiento biofísico", véase a continuación. La segunda etapa del análisis de anticuerpos dio como resultado un conjunto de 94 anticuerpos contra FXn, que se puede unir preferentemente a FXn en comparación con FXa activo (por ejemplo, FXa o FXa-SM de tipo salvaje). Las secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos de las regiones variables se proporcionan anteriormente. Una tabla de la línea germinal y la CDR de cada uno de los 94 anticuerpos se representa en las figuras 12A, 12B y 12C.

[0835] Caracterización de la unión de anticuerpos al factor X del antígeno objetivo (FX): Para determinar adicionalmente cuáles de los anticuerpos descubiertos demuestran una mayor unión al zimógeno FX que a FXa-SM, se cribaron más de 800 anticuerpos purificados a partir de levadura usando interferometría Bio-Capa (BLI) en un formato de ensayo monovalente con anticuerpo 200 nM. Los FX y FXa-SM no activables se obtuvieron de HTI. FXa y FXa-SM libres se comportaron de la misma manera en los experimentos vinculantes y se pueden usar indistintamente; por lo tanto, no se muestran los resultados del FXa libre. Debido a que los datos presentados para el FXa libre corresponden a FXa-SM, las observaciones que usan FXa-SM son igualmente aplicables al FXa libre.

[0836] BLI se realizó en el OctetRed94 o el sistema Octet HTX, de acuerdo con el procedimiento estándar. Brevemente, los biosensores de inmersión y lectura de cuantificación de IgG antihumana (AHQ) (Pall Fortebio: catálogo No. 18-5005) se equilibraron en TBSFCa. Las placas se transfirieron luego al instrumento. Se realizó un paso de

remojo en el instrumento, con incubación de los biosensores durante 60 segundos en TBSFCa. Luego, los biosensores se transfirieron a pozos que contenían la IgG representativa (200 nM en TBSFCa) durante 180 segundos. Después de esto, los biosensores se incubaron en TBSFCa durante 60 segundos para establecer la línea base. Luego, los biosensores se transfirieron a los pozos que contenían el antígeno deseado (200 nM en TBSFCa), y la asociación se produjo durante 90 segundos. Finalmente, los sensores se transfirieron a TBSFCa solo para una incubación de 90 segundos. El valor máximo de respuesta (nm) después de la fase de asociación, para FXn o FXa-SM de 200 nM, se trazó para cada uno de los 94 anticuerpos identificados en las selecciones. Casi todos los anticuerpos identificados en las selecciones dirigidas hacia la especificidad de FXN demostraron una mayor afinidad de unión a FX que a FXa modificado covalentemente (figura 13).

[0837] Solo BIIB-12-894, BIIB-12-925, BIIB-12-1320 y BIIB-12-1321 mostraron una mayor unión a FXa-SM. Se espera que los anticuerpos que se unen preferencialmente a FXn en comparación con FX activado (por ejemplo, FXa o FXa-SM libre) se unan preferentemente al zimógeno de FX en comparación con FXa. Por lo tanto, los anticuerpos anti-FIXn también pueden denominarse anticuerpos anti-FXz. La figura 14 incluye la tabla en la que se enumeran las afinidades aparentes por anticuerpos evaluados contra FXn, de acuerdo con los algoritmos de ajuste proporcionados en el software ForteBio Data Analysis 9.0.

[0838] Cribado de anticuerpos para el comportamiento biofísico: Se examinaron 94 anticuerpos anti-FXz mediante espectroscopía de nanopartículas de autointeracción por captura de afinidad (AC-SINS), como se describe para los anticuerpos anti-FIXa descritos anteriormente. Los cribados AC-SINS para identificar anticuerpos con malas propiedades biofísicas (por ejemplo, propensión a autoasociarse) en relación con sus pares se realizaron de acuerdo

con los métodos descritos en la literatura. Ver, por ejemplo, Liu et al. (2014) MAbs 6 (2): 483-92. El anticuerpo se capturó en la superficie de nanopartículas de oro con una concentración inicial de 40 µg/ml en un volumen de 100 µl y se incubó a temperatura ambiente durante dos horas. Después de la incubación, se determinó la absorbancia a través de un espectro de longitudes de onda. En los casos de autoasociación de anticuerpos, la distancia entre partículas disminuye, lo que da como resultado longitudes de onda de la máxima absorbancia. En comparación con los estándares internos de comportamiento biofísico, las longitudes de onda máximas de más de 540 nm son indicativas de anticuerpos que tienen una propensión a auto-interactuar. La figura 15 incluye la tabla que enumera las longitudes de onda máximas calculadas para 94 anticuerpos anti-FXz, según lo determinado por AC-SINS.

EJEMPLO 3

Construcción de anticuerpos biespecíficos y evaluación de la actividad de tipo FVIIIa en un ensayo cromogénico

[0839] Anticuerpos biespecíficos que consisten en dos brazos Fab diferentes, uno de los cuales se une preferentemente al FIX activado ("FXa") sobre el zimógeno FIX (clases I, II y III) y el segundo se une preferentemente al FX zimógeno sobre el FXa (anticuerpos clase V) se generaron a partir de los anticuerpos individuales descritos en los ejemplos 1 y 2. Anticuerpos biespecíficos adicionales que consisten en un primer brazo Fab que se une preferentemente a zimógeno FIX sobre FIXa (anticuerpos de clase IV) y un segundo brazo Fab que se une preferentemente a FXz sobre FXa (anticuerpos de clase V) o que se unen preferentemente a FXa sobre FXz (anticuerpos de clase VI) se generaron. También se generaron otros anticuerpos biespecíficos que consisten en un primer brazo Fab que se une preferentemente a FIXa sobre FIXz (anticuerpos de clases I,

II y III) y un segundo brazo de Fab que se une preferentemente a FXa sobre FXz (anticuerpos de clase VI).

[0840] Los anticuerpos biespecíficos descritos se pueden generar usando métodos conocidos en la técnica sin excesiva experimentación. Véase, por ejemplo, Kontermann & Brinkmann (2015) Drug Discovery Today 20: 838-847 y las referencias citadas en este documento; Spies et al. (2015) Molecular Immunology 67:95-106 y referencias citadas en este documento; Byrne et al. (2013) Trends in Biotechnology 31: 621-632 y referencias citadas en este documento; Strop et al. (2012) J. Mol. Biol. 420: 204-219 y referencias citadas en este documento; todos los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Ver también, que se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

[0841] Los anticuerpos biespecíficos o bien consistían en dos cadenas pesadas diferentes y dos cadenas ligeras diferentes, o dos cadenas pesadas diferentes y una cadena ligera común en un formato de tipo IgG1. En un subconjunto adicional, los anticuerpos biespecíficos pertenecían a la subclase IgG4. Estos anticuerpos biespecíficos se cribaron por su capacidad para reemplazar la actividad de FVIIIa (es decir, la capacidad de imitar a FVIIIa), primero en un ensayo cromogénico y en segundo lugar en un ensayo de coagulación basado en plasma.

[0842] Se adquirieron regulador de pH de ensayo, fosfolípidos, $CaCl_2$ y sustrato cromogénico FXa S-2765 de Diapharma como parte del kit Chomogenix Coatest SP Factor VIII (Cat. No. K824086). Todas las proteínas se diluyeron usando una preparación 1X del regulador de pH de ensayo. Cada anticuerpo biespecífico (25 µl) se mezcló con 20 µl de FX (HTI, Cat. No. HCX-0050) diluido a 750 nM, 20 µl de FIXa (HTI, Cat. No. HCIXA-0050) diluido a 75 nM, y 10 µl de fosfolípidos a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadieron 25 µl de $CaCl_2$.

[0843] Después de 10 minutos adicionales, se añadieron 50 µl de sustrato S-2765 y se leyó la absorbancia a 405 nM en un lector de placas Biotek Synergy2 cada 15 segundos durante una hora. Las velocidades iniciales se determinaron mediante el cambio en OD 405 nM a lo largo del tiempo a partir de la porción lineal de cada curva de absorbancia. En ausencia de FVIIIa, hFIXa es una enzima pobre que solo genera una pequeña cantidad de FXa, conduciendo a un nivel basal de escisión del sustrato de FXa medido por el cambio en la DO a 405 nm a lo largo del tiempo (mOD/minuto). Un aumento en la tasa de escisión del sustrato de FXa tras la adición del anticuerpo biespecífico indica su capacidad para facilitar la activación de FX mediante FIXa (sustituyendo así la función de tipo FVIIIa) en un ensayo de generación de FXa. Usando este método, se identificaron 202 anticuerpos que imitaban la actividad de FVIIIa, es decir, tenían una tasa de escisión del sustrato de FXa al menos tres desviaciones estándar por encima de la tasa basal media en ausencia del anticuerpo biespecífico añadido (5.88 mOD/minuto).

[0844] El cambio en la OD a lo largo del tiempo en ausencia de anticuerpos biespecíficos (línea de base), así como el cambio en la OD con el tiempo para 3 anticuerpos biespecíficos diferentes: BIIB-9-484/BIIB-12-915, BIIB-9-619/BIIB -12-925 y BIIB-9-578/BIIB-12-917, que son capaces de reemplazar la función de tipo FVIIIa, se muestra en las figuras 16A-16D.

[0845] Las tasas para todos los 202 anticuerpos biespecíficos de IgG1 capaces de reemplazar la función de tipo FVIIIa se muestran en la figura 16A-16D. Las velocidades para un subconjunto de estos anticuerpos en el formato de bisagra de IgG4 se muestran en la figura 17.

TABLA 2. Anticuerpos biespecíficos ejemplares

Ab Biespecífico No.	Descripción	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
1	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1288	467	655
2	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1288	467	655
3	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1289	469	657
4	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1290	471	659
5	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1290	471	659
6	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1291	473	661
7	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1292	475	663
8	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1293	477	665
9	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1294	479	667
10	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1294	479	667
11	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1295	481	669
12	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1295	481	669
13	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1296	483	671
14	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1296	483	671
15	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-1296	483	671
16	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1297	485	673
17	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1297	485	673
18	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1298	487	675
19	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1298	487	675
20	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1299	489	677
21	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1299	489	677
22	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1300	491	679
23	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1301	493	681
24	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1302	495	683
25	BIIB-9-425	17	207
	BIIB-12-1303	497	685
26	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1303	497	685
27	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1303	497	685
28	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1304	499	687
29	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1304	499	687
30	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1305	501	689
31	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1305	501	689
32	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1306	503	691
33	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1306	503	691
34	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1307	505	693

Ab Biespecífico No.	Descripción	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
35	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1307	505	693
36	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1308	507	695
37	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1308	507	695
38	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1309	509	697
39	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1309	509	697
40	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1310	511	699
41	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1310	511	699
42	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1311	513	701
43	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1311	513	701
44	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1312	515	703
45	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1312	515	703
46	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1313	517	705
47	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1314	519	707
48	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1314	519	707
49	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1315	521	709
50	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1315	521	709
51	BIIB-9-480	9	199
	BIIB-12-1316	523	711
52	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1316	523	711
53	BIIB-9-469	33	223
	BIIB-12-1316	523	711
54	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1316	523	711
55	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1318	527	715
56	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1319	529	717
57	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1319	529	717
58	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1320	561	749
59	BIIB-9-425	17	207
	BIIB-12-1321	563	751
60	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1321	563	751
61	BIIB-9-484	31	221
	BIIB12-1322	531	719
62	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1323	533	721
63	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1325	537	725
64	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1325	537	725
65	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1326	539	727
66	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1326	539	727
67	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1327	541	729
68	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1327	543	731
69	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1329	545	733

Ab Biespecífico No.	Descripción	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
70	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1330	547	735
71	BIIB-9-631	187	373
	BIIB-12-1330	547	735
72	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1331	549	737
73	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1332	551	739
74	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1333	553	741
75	BIIB-9-416	93	279
	BIIB-12-1334	555	743
76	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1334	555	743
77	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1334	555	743
78	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-891	377	565
79	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-892	379	567
80	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-893	381	569
81	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-894	557	745
82	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-894	557	745
83	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-895	383	571
84	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-896	385	573
85	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-897	387	575
86	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-897	387	575
87	BIIB-9-619	45	235

Ab Biespecífico No.	Descripción	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
	BIIB-12-897	387	575
88	BIIB-9-628	113	299
	BIIB-12-897	387	575
89	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-898	389	577
90	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-899	391	579
91	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-900	393	581
92	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-901	395	583
93	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-902	397	585
94	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-903	399	587
95	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-903	399	587
96	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-903	399	587
97	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-904	401	589
98	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-905	403	591
99	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-905	403	591
100	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-906	405	593
101	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-906	405	593
102	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-906	405	593
103	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-907	407	595
104	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-908	409	597

Ab Biespecífico No.	Descripción	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
105	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-909	411	599
106	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-910	413	601
107	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-911	415	603
108	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-912	417	605
109	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-913	419	607
110	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-914	421	609
111	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-915	423	611
112	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-915	423	611
113	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-915	423	611
114	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-916	425	613
115	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-916	425	613
116	BIIB-9-607	99	285
	BIIB-12-917	427	615
117	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-917	427	615
118	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-917	427	615
119	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-917	427	615
120	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-918	429	617
121	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-918	429	617
122	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-920	433	621
123	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-921	435	623
124	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-922	437	625
125	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-923	439	627
126	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-923	439	627
127	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-924	441	629
128	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-924	441	629
129	BIIB-9-607	99	285
	BIIB-12-925	559	747
130	BIIB-9-439	105	291
	BIIB-12-925	559	747
131	BIIB-9-564	29	219
	BIIB-12-925	559	747
132	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-925	559	747
133	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-925	559	747
134	BIIB-9-615	111	297
	BIIB-12-925	559	747
135	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-925	559	747
136	BIIB-9-628	113	299
	BIIB-12-925	559	747
137	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-926	443	631
138	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-927	445	633
139	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-927	445	633

Ab Biespecífico No.	Descripción	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
140	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-929	449	637
141	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-930	451	639
142	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-931	453	641
143	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-933	457	645
144	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-936	463	651
145	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-937	465	653
146	BIIB-9-1284	175	361
	BIIB-12-892	379	567
147	BIIB-9-451	53	243
	BIIB-12-907	407	595
148	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-908	409	597
149	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-908	409	597
150	BIIB-9-419	51	241
	BIIB-12-910	413	601
151	BIIB-9-473	55	245
	BIIB-12-910	413	601
152	BIIB-9-573	59	249
	BIIB-12-910	413	601
153	BIIB-9-581	63	253
	BIIB-12-910	413	601
154	BIIB-9-582	65	255
	BIIB-12-910	413	601
155	BIIB-9-592	73	263
	BIIB-12-910	413	601
156	BIIB-9-608	77	267
	BIIB-12-910	413	601
157	BIIB-9-612	189	375

Ab Biespecífico No.	Descripción	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
	BIIB-12-910	413	601
158	BIIB-9-616	79	269
	BIIB-12-910	413	601
159	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-910	413	601
160	BIIB-9-1268	143	329
	BIIB-12-910	413	601
161	BIIB-9-1269	145	331
	BIIB-12-910	413	601
162	BIIB-9-1272	151	337
	BIIB-12-910	413	601
163	BIIB-9-1273	153	339
	BIIB-12-910	413	601
164	BIIB-9-1274	155	341
	BIIB-12-910	413	601
165	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-910	413	601
166	BIIB-9-1276	159	345
	BIIB-12-910	413	601
167	BIIB-9-1279	165	351
	BIIB-12-910	413	601
168	BIIB-9-1282	171	357
	BIIB-12-910	413	601
169	BIIB-9-1284	175	361
	BIIB-12-910	413	601
170	BIIB-9-1285	177	363
	BIIB-12-910	413	601
171	BIIB-9-1278	163	349
	BIIB-12-913	419	607
172	BIIB-9-1285	177	363
	BIIB-12-913	419	607
173	BIIB-9-590	71	261
	BIIB-12-914	421	609
174	BIIB-9-612	189	375
	BIIB-12-921	435	623

Ab Biespecífico No.	Descripción	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.
175	BIIB-9-621	81	271
	BIIB-12-925	559	747
176	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-925	559	747
177	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-925	559	747
178	BIIB-9-1279	165	351
	BIIB-12-925	559	747
179	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1288	467	655
180	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-1288	467	655
181	BIIB-9-451	53	243
	BIIB-12-1292	475	663
182	BIIB-9-573	59	249
	BIIB-12-1292	475	663
183	BIIB-9-581	63	253
	BIIB-12-1292	475	663
184	BIIB-9-582	65	255
	BIIB-12-1292	475	663
185	BIIB-9-585	67	257
	BIIB-12-1292	475	663
186	BIIB-9-608	77	267
	BIIB-12-1294	479	667
187	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1294	479	667
188	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1297	485	673
189	BIIB-9-608	77	267
	BIIB-12-1300	491	679
190	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1300	491	679
191	BIIB-9-608	77	267
	BIIB-12-1301	493	681
192	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1301	493	681
193	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1312	515	703
194	BIIB-9-433	127	313
	BIIB-12-1314	519	707
195	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1314	519	707
196	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-1314	519	707
197	BIIB-9-1276	159	345
	BIIB-12-1314	519	707
198	BIIB-9-1276	159	345
	BIIB-12-1315	521	709
199	BIIB-9-1268	143	329
	BIIB-12-1318	527	715
200	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1319	529	717
201	BIIB-9-1284	175	361
	BIIB-12-1327	541	729
202	BIIB-9-1273	153	339
	BIIB-12-1334	555	743

EJEMPLO 4

Evaluación de anticuerpos biespecíficos en ensayos de coagulación basados en plasma

[0846] Los anticuerpos biespecíficos que fueron capaces de reemplazar y/o imitar la actividad de FVIIIa en un ensayo cromogénico se analizaron adicionalmente para determinar su capacidad para reemplazar la actividad de tipo FVIIIa en un ensayo de coagulación de una etapa en plasma. Solo los anticuerpos biespecíficos que muestran la mayor actividad en el ensayo cromogénico descrito anteriormente se seleccionaron para este estudio.

[0847] Los anticuerpos biespecíficos (5 µl) a concentraciones variables se mezclaron con 50 µl de plasma deficiente en FVIII (Siemens) durante 60 segundos. Para activar la reacción, se añadieron 50 µl de ácido elágico Actin FSL a la mezcla de reacción durante 240 segundos, seguido de 50 µl de $CaCl_2$. El tiempo de coagulación se midió durante 300 segundos mediante detección óptica utilizando un sistema Sysmex CA-1500 (Siemens). Una disminución en el tiempo de coagulación en presencia de un anticuerpo biespecífico, específicamente una disminución en el tiempo de coagulación más allá de la línea base a aproximadamente 126 segundos y una respuesta a la dosis que indica una disminución en el tiempo de coagulación, se considera indicativa de la capacidad del anticuerpo para reemplazar la función FVIIIa para facilitar la formación de coágulos.

[0848] La figura 19 muestra un ejemplo de tres de tales anticuerpos biespecíficos: BIIB-9-484/BIIB-12-917, BIIB-9- 484/BIIB-12-915, y BIIB-9-484/BIIB-12-1306. Para mostrar que la actividad de tipo FVIIIa resulta del formato biespecífico del anticuerpo, se realizó el mismo experimento con un homodímero anti-FIXa y anti-FX solo, o como una población mixta de homodímeros en comparación con el anticuerpo biespecífico. Los resultados para el par BIIB-9-484 y BIIB-12-917 se muestran en la figura 20.

[0849] Para garantizar que la actividad biespecífica observada en la generación de FXa y en los ensayos de coagulación basados en plasma implicara la asociación simultánea de cada uno de los antígenos objetivo, se realizó un experimento basado en BLI en el sistema ForteBio HTX usando inmersión con estreptavidina y biosensores leídos (Pall ForteBio; 18-5021). Después de la incubación en solución salina amortiguada con Tris suplementada con albúmina de suero bovino al 0.1% y $CaCl_2$ 5 mM (referido como regulador de pH en la figura 21), los biosensores se incubaron con FIXa-SM biotinilado producido internamente. Posteriormente, los biosensores se transfirieron a pocillos que contenían 100 nM de BIIB-9-484/BIIB-12-917. Finalmente, los mismos biosensores se incubaron con 200 nM de FX no biotinilado (Factor X no activado). Como se demuestra en la presente descripción, el BIIB-9-484/BIIB-12-917 biespecífico era capaz de asociarse con cada uno de los antígenos objetivo, presentado como un ejemplo en la figura 21. Esto apoya y está de acuerdo con su actividad funcional observada.

EJEMPLO 5

Ingeniería y optimización de la actividad biespecífica

[0850] Para determinar si la actividad biespecífica podría mejorarse mediante la ingeniería de una interacción anticuerpo: antígeno, las regiones CDR1 y CDR2 del BIIB-9-484 VH se modificaron para introducir la diversidad de aminoácidos en la secuencia de la línea germinal. A continuación, se introdujo una biblioteca de 10^6 derivados de secuencia de BIIB-9-484 en la plataforma Adimab.

[0851] Para identificar derivados con afinidad mejorada para FIXa (es decir, FXa libre) y FIXa-SM en relación con FIX no activable, las bibliotecas de expresión se sometieron a varias rondas de selección iterativas con presión selectiva aplicada a clones de mayor afinidad de acuerdo con los métodos descritos en los Estados Unidos

Publicaciones Nos. 20100056386 y 20090181855, que se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Ver, también, Van Deventer y Wittrup (2014) Methods Mol. Biol. 1319: 3-36; Chao et al. (2006), Nature Protocols 1 (2):755-768; Feldhaus et al. (2003) Nature Biotechnology 21 (2):163-170; Boder y Wittrup (1997) Nature Biotechnology 15 (6): 553-557, todos los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

[0852] Posteriormente, las colonias se secuenciaron para identificar derivados únicos, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Este procedimiento identificó al menos 76 secuencias de VH únicas. Los anticuerpos se expresaron y purificaron a partir de levadura mediante purificación de proteína A, de acuerdo con procedimientos estándar en la técnica.

[0853] 76 anticuerpos derivados únicos del parental BIIB-9-484 se volvieron a analizar para una mejor unión al antígeno objetivo, FIXa (HTI) o FIXa-SM (HTI) libre, esta vez usando BLI en un formato de ensayo monovalente con anticuerpo 200 nM. BLI se realizó en el sistema Octet HTX de acuerdo con los procedimientos del fabricante. Brevemente, los biosensores de inmersión y lectura de cuantificación de IgG antihumana (AHQ) (Pall Fortebio: Cat. No. 18-5005) se equilibraron en TBSFCa. Las placas se transfirieron luego al instrumento. Se realizó un paso de remojo en el instrumento, con incubación de los biosensores durante 60 segundos en TBSFCa. Luego, los biosensores se transfirieron a pozos que contenían la IgG representativa (100 nM en TBSFCa) durante 180 segundos. Después de esto, los biosensores se incubaron en TBSFCa durante 60 segundos para establecer la línea base. Luego, los biosensores se transfirieron a los pozos que contenían el antígeno deseado (10 nM en TBSFCa) y la asociación se produjo durante 90-180 segundos. Finalmente, los sensores se transfirieron a TBSFCa solo durante 180 segundos de incubación.

[0854] Al menos dos derivados de BIIB-9-484, denominados BIIB-9-1335 y BIIB-9-1336, respectivamente, demostraron una unión significativamente mejorada al antígeno objetivo con relación al progenitor a una concentración de anticuerpo 10 nM. Las desviaciones de las regiones BIIB-9-484 CDR1 y CDR2 de la cadena pesada se observan en la figura 22A. Se describen los perfiles de unión de BLI de los dos derivados, que muestran la unión más fuerte al antígeno objetivo (es decir, FIXa libre) observado (figuras 22B-22D). Las secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos de las regiones VH modificadas de BIIB-9-484, BIIB-9-1335 y BIIB-9-1336 se proporcionan a continuación.

[0855] El efecto de aumentar la afinidad del brazo anti-FIXa del biespecífico se probó comparando la capacidad de cada biespecífico (que contiene el brazo padre anti-FIXa o el brazo anti-FIXa maduro con afinidad con un brazo constante anti-FX) para reemplazar la actividad de FVIIIa en un ensayo de coagulación de una etapa. Los experimentos se realizaron como se explica en el ejemplo 4. Uno de tales ejemplos se muestra en la figura 23, en el que el brazo anti-FX del biespecífico (BIIB-12-917) se emparejó con el brazo BIIB-9-484 anti-FIXa, o con las hijas con afinidad madurada del brazo anti-FIXa (BIIB-9-1335 y BIIB-9-1336) (figura 23). Otras disminuciones en el tiempo de coagulación de los anticuerpos biespecíficos que contienen los brazos anti-FIXa madurados por afinidad frente al brazo original anti-FIXa indican que el aumento de la afinidad del brazo anti-FIXa da como resultado un aumento en la actividad del anticuerpo biespecífico resultante.

EJEMPLO 6

Evaluación comparativa de FVIIIa-Anticuerpos biespecíficos miméticos contra el FVIII para el tratamiento de la hemofilia A

[0856] Usando un número de ensayos de actividad, se compararon

un anticuerpo biespecífico de referencia (bsAb) y un anticuerpo biespecífico de la presente descripción, BS-027125, con FVIII recombinante (rFVIII). El bsAb BS-027125 comprende BIIB-9-1336 y BIIB-12-917. El anticuerpo biespecífico de referencia tiene una secuencia idéntica a ACE910/emicizumab ("emicizumab biosimilar"); ACE910 es un anticuerpo biespecífico humanizado recombinante que se une al factor IX y al factor X y simula la función cofactor del factor VIII (FVIII). ACE910 se describe en la Patente de Estados Unidos No. 8,062,635, que se incorpora aquí como referencia. Emicizumab biosimilar y BS-027125 se representan en la figura 24A y figura 24B, respectivamente. Emicizumab biosimilar se une a cada uno de los factores zimógeno de factor IX, factor IXa, factor X zimógeno y factor Xa con una Kd de aproximadamente 1 µM (Figura 24A). BS-027125 también se une al zimógeno de factor IX (KD = 8 nM), factor IXa (KD = 2 nM) y zimógeno de factor X (KD = 20 nM), pero no se une al factor Xa (Figura 24B). De acuerdo con esto, BS-027125 tiene una afinidad más alta y una especificidad mayor por el factor IX activado y/o el zimógeno del factor X que el emicizumab biosimilar.

[0857] BS-027125 se diseñó como se describe anteriormente usando la plataforma de presentación de levadura in vitro de Adimab con selección basada en FACS seguida de maduración de afinidad. El conjunto inicial de bsAbs se generó formateando los> 200 anticuerpos únicos específicos para FIXa y los> 250 anticuerpos únicos específicos para FX que se identificaron usando Adimab en bsAbs. El anticuerpo parental BS-027125, BS-027025, tenía la actividad más alta similar a FVIIIa entre este grupo inicial de bsAbs que mantenía una actividad significativa en un ensayo de coagulación de una etapa. Como se representa en la figura 25, BS-027025 acortó significativamente el tiempo de coagulación, acercándose a la actividad del factor VIII recombinante en el mismo ensayo. BS-027025 unido al factor XI zimógeno (KD = 370 nM), factor IXa (KD = 67 nM),

factor IXa-LTR (KD = 10.5 nM) y factor X zimógeno (KD = 20 nM), pero no factor IXa como se muestra en la tabla 3.

TABLA 3

Factor	BS-025
Factor IX zimógeno	370 nM
Factor IXa	67 nM
Factor IXa-LTR	10.5 nM
	BS-027
Factor X zimógeno	20 nM
Factor Xa	No detectado

[0858] La maduración de afinidad del brazo anti-FIXa de BS-027025 condujo al bsAb BS-027125. El aumento de la afinidad del brazo anti-FIXa (BS-025 a BS-125) aumentó la tasa de generación de FXa del anticuerpo biespecífico resultante, particularmente cuando se emparejó con los componentes BS-027 o BS-007 en el anticuerpo biespecífico. (datos no mostrados) Pruebas adicionales indicaron que BS-027125 alcanzó aproximadamente el 90% de actividad similar a FVIIIa como se determinó mediante el ensayo de coagulación en una etapa (Figura 26).

[0859] La actividad de BS-027125, sus homodímeros bivalentes respectivos, y rFVIII se midió mediante ensayo de generación de factor Xa cromático (FXa) (Figura 27), ensayo de generación de trombina activado con factor XIa (Figuras 28A y 28B) y activado tiempo parcial de tromboplastina (aPTT) activado con Actin FSL (Figura 26).

[0860] Mientras que el bsAb de referencia fue muy activo en todos los ensayos, la concentración a la que alcanzó la actividad pico fue dispares entre los ensayos. BS-027125 también mostró actividad en todos los ensayos, y fue muy activo en aPTT. Para ambos bsAbs, el tiempo de retardo y la altura del pico en el ensayo de

generación de trombina se correlacionaron con diferentes niveles de actividad de rFVIII. Tanto los homodímeros bivalentes de bsAb de referencia exhibieron actividad significativa en varios ensayos, mientras que solo el homodímero bivalente BS-027125 FIXa retuvo una actividad moderada en el ensayo de generación de FXa. Como se esperaba, el rFVIII perdió toda actividad en ausencia de fosfolípidos en el ensayo de generación de FXa. BS-027125 también mostró una actividad mínima independiente de fosfolípidos. Por el contrario, el bsAb de referencia tenía una actividad muy significativa en ausencia de fosfolípidos.

EJEMPLO 7

Efecto de la composición de fosfolípidos sobre la actividad de anticuerpos miméticos FVIIIa biespecíficos

[0861] Como parte del complejo tenasa, el factor VIII activado (FVIIIa) se une a la fosfatidilserina (PS) expuesta en las membranas celulares y se ensambla con el factor IXa y el factor X activado. Se ha demostrado que FVIIIa se une preferentemente a fosfolípidos que contienen ambos PS (fosfatidilserinas) y fosfatidiletanolamina (PE). Se ha demostrado que la presencia de fosfatidiletanolamina (PE) en vesículas de fosfolípidos de fosfatidilcolina (PC) reduce la cantidad de PS necesaria para una actividad óptima del factor de coagulación, mientras que las vesículas compuestas solo de PS y PC requieren niveles más altos de PS para una actividad óptima. Recientemente, se ha desarrollado un anticuerpo biespecífico mimético de FVIIIa (emicizumab) como tratamiento potencial para pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores. El anticuerpo biespecífico FVIII-mimético BS-027125 tiene especificidad diana mejorada sobre emicizumab. Dado que la composición de fosfolípidos influye en la actividad de tenasa y que los anticuerpos no se unen directamente a los fosfolípidos, no está claro si los anticuerpos miméticos de FVIIIa mostrarán

preferencias de fosfolípidos similares.

[0862] Se comparó el efecto de variar las composiciones de fosfolípidos y las concentraciones sobre la actividad del bsAb de referencia mostrado en el Ejemplo 6, un anticuerpo biespecífico de la presente descripción, BS-027125, y FVIII recombinante (rFVIII).

[0863] La actividad procoagulante de la referencia bsAb, BS-027125 y rFVIII se evaluó mediante un ensayo de generación de trombina activado con factor XIa. Las vesículas de fosfolípidos unilaminares se prepararon por extrusión, como se describe en Mui B, et al. Methods Enzymol, 2003. Las vesículas de fosfolípidos sintéticos probadas estaban compuestas de PS (fosfatidilserina)/PE (fosfatidiletanolamina)/PC (fosfatidilcolina) (20%/40%/40%) o PS/PC (20%/80%).

[0864] Como se esperaba, la actividad de rFVIII era ~2.5 veces mayor en fosfolípidos que contenían PE y se perdió actividad en ambos fosfolípidos cuando se limitaba o en exceso extremo. Notablemente, mientras que la actividad bsAb de referencia fue similar en ambos fosfolípidos, BS-027125 fue ~ 3 veces más activo en fosfolípidos que contienen PE. La concentración de fosfolípidos que soportaba la actividad pico fue mayor para la referencia bsAb y BS-027125 que para rFVIII. Estos resultados sugieren la referencia de la función bsAb y BS-027125 a través de diferentes mecanismos.

[0865] Para rFVIII y BS-027125, la tendencia de actividad incrementada en fosfolípidos que contienen PE se mantiene entre el ensayo de generación de FXa y el ensayo de generación de trombina. Ver figura 29. Emi-bsim, sin embargo, había aumentado la actividad en la generación de FXa, pero no en la generación de trombina. Ver figura 30. Las diferentes actividades relativas de anticuerpos biespecíficos miméticos de rFVIII y FVIIIa en diferentes superficies de fosfolípidos complican las comparaciones directas entre estas moléculas y resaltan la influencia del diseño del ensayo cuando se

compara la actividad de anticuerpos biespecíficos miméticos de FVIIIa con rFVIII. Estos datos sugieren además diferencias en el mecanismo de acción entre Emi-bsim y BS-027125.

EJEMPLO 8

Epítopo de envase de Anticuerpos anti-FIXa

[0866] Para determinar si los diversos pares de anticuerpos anti-FIXa se unen a sitios únicos, se realizó un experimento de agrupamiento usando interferometría de biocapa en el sistema Octet HTX siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, los biosensores de inmersión y lectura de cuantificación de IgG antihumana (AHQ) (Pall Fortebio: Catálogo No. 18-5005) se equilibraron en TBSFCa durante 60 segundos. Posteriormente, el primer anticuerpo (a 200 nM en TBSFCa) se cargó en la punta del biosensor durante 180 segundos, seguido de una etapa de referencia en tampón solo durante 60 segundos.

[0867] Cualquier sitio de unión libre que quedara en la sonda se bloqueó con IgG no específicas durante 180 segundos, seguido de otro paso de referencia en tampón solo durante 60 segundos. A continuación, se permitió que FIXa + SM (100 nM en TBSFCa) se uniera a las sondas cargadas con anticuerpo anti-FIXa durante 90 segundos. Finalmente, el complejo entre el primer anticuerpo y FIXa + SM se expuso al segundo anticuerpo anti-FIXa (a 200 nM en TBSFCa).

[0868] Un aumento adicional en la señal indicó que el anticuerpo 1 y el anticuerpo 2 podrían unirse al antígeno simultáneamente y que no eran competitivos, lo que significa que no cayeron en el mismo contenedor (Figura 31A). Sin embargo, si no se observaba un aumento adicional de la señal, esto indicaba que el anticuerpo 1 y el anticuerpo 2 no podían unirse al antígeno simultáneamente y por lo tanto se decía que competían, lo que significa que caían en el mismo en (Figura 31B).

[0869] Si la unión simultánea de los anticuerpos 1 y 2 solo se observó en una dirección (es decir, anticuerpo1-antígeno-anticuerpo2 frente a anticuerpo 2-antígeno-anticuerpo1), esto se consideró un conflicto unidireccional.

[0870] Se eligió un subconjunto de 48 anticuerpos para este análisis y los resultados se resumen en la figura 31C. Se descartaron algunos anticuerpos del análisis debido a errores en la recopilación de datos o porque el anticuerpo dado no se unió a FIXa + SM (por ejemplo, porque era específico para FIXa).

[0871] Una red de agrupación se sometió a análisis de nodo para proporcionar una representación visual de qué tan estrechamente relacionados están cada uno de los anticuerpos FIXa con respecto a sus perfiles de agrupamiento (Figura 31D). La mayoría de los anticuerpos se agrupan muy estrechamente entre sí, mientras que hay algunos grupos distintos. BIIB-9-484 pareció caer en un contenedor único.

EJEMPLO 9

Unión Dependiente de Calcio de BIIB-9-484 y BIIB-9-1336

[0872] Debido al exclusivo perfil de binning de BIIB-9-484, investigamos propiedades adicionales de este anticuerpo, así como una hija de afinidad madurada, BIIB-9-1336. Dado que la actividad y las propiedades de unión de muchos factores de la coagulación, incluso para FIXa, son dependientes del calcio, primero probamos si la unión de estos dos anticuerpos se vio afectada por la presencia o ausencia de calcio utilizando la interferometría de biocapa (BLI).

[0873] Usando el sistema Octet QK384, los biosensores de inmersión y lectura de cuantificación de IgG antihumana (AHQ) (Pall Fortebio: catálogo No. 18-5005) se equilibraron en HBS durante 60 segundos, seguidos de 180 segundos de carga de los anticuerpos a 10ug/ml en las sondas. Después de un paso inicial de 60 segundos en

HBS, las sondas cargadas con anticuerpo se expusieron a 200 nM de FIXa en HBS o HBS con CaCl2 5 mM durante 180 segundos, seguido de una etapa de disociación en HBS o HBS con CaCl2 5 mM solo durante 180 segundos.

[0874] Los datos de unión mostrados en la figura 32A y 32B indica que la unión de BIIB-9-484 y BIIB-9-1336 a FIXa depende del calcio. BIIB-9-484 es completamente dependiente de la presencia de calcio, mientras que la unión de BIIB-9-1336 a FIXa se reduce significativamente, pero aún se puede medir, en ausencia de calcio.

EJEMPLO 10

Efecto de BIIB-9-1336 en la actividad proteolítica de FIXa

[0875] Para determinar si BIIB-9-1336 tiene un efecto sobre la función enzimática de FIXa, incubamos cantidades variables de anticuerpo con 250 nM de FIXa en TBSCa durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió un sustrato peptídico, ADG299, a una concentración final de 0.8 mM y se midió la velocidad de escisión del sustrato mediante FIXa mediante el cambio en la DO a lo largo del tiempo (Figura 33A).

[0876] A modo de comparación, otro anticuerpo anti-FIXa, BIIB-9-579, también se probó por su capacidad para afectar la actividad amidolítica de FIXa, así como un anticuerpo anti-FX, BIIB-12-917, como negativo controlar. BIIB-9-1336 fue capaz de aumentar la velocidad de división del sustrato mediante FIXa 3 veces, mientras que BIIB-9-579 y BIIB-12-917 no tuvieron ningún efecto.

[0877] Esta actividad no depende de la naturaleza homodimérica de BIIB-9-1336 ya que los anticuerpos monoespecíficos y biespecíficos, que contienen solo un brazo BIIB-9-1336, mostraron el mismo aumento de 3 veces en la velocidad. Dado que BIIB-9-1336 es hija de BIIB-9-484 y se encuentra en el mismo contenedor único, continuamos probando otros anticuerpos en este contenedor para la capacidad de aumentar la

actividad amidolítica de FIXa. Usando la misma configuración del ensayo como se describió anteriormente, aunque usamos 500 nM de FIXa, probamos 15 anticuerpos del bin BIIB-9-484/1336 y 11 anticuerpos hijas adicionales del BIIB-9-619 y BIIB-9-578, que caen en diferentes contenedores.

[0878] El aumento de veces en la actividad amidolítica de FIXa en presencia de estos anticuerpos se muestra en la figura 33B, e indica que la capacidad de aumentar la actividad amidolítica de FIXa es exclusiva de los anticuerpos del bin cubo BIIB-9-484/BIIB-9-1336, alcanzando un aumento de hasta 5 veces en las condiciones evaluadas. A continuación, determinamos los parámetros cinéticos, KM y Vmax, de FIXa hacia ADG299 en presencia de una ausencia de BIIB-9-1336. Aquí, se incubaron 500 nM de FIXa con 1000 nM de BIIB-9-1336 en TBSCa más 33% de etilenglicol. La concentración del sustrato ADG299 se varió de 10 mM a 0.078 mM. La adición de BIIB-9-1336 redujo el KM de 4.4 mM a 3.4 mM y aumentó el Vmax de 500 mOD/min a 588 mOD/min (Figuras 33C y 33D).

[0879] La capacidad de BIIB-9-1336/BIIB-12-917 y BIIB-9-1336 de una sola arma para aumentar la actividad amidolítica a un nivel similar a la BIIB-9-1336 bivalente y homodimérica indica que esta actividad resultados de la interacción monovalente entre un brazo BIIB-9-1336 y FIXa.

EJEMPLO 11

Efecto de BIIB-9-1336 en la inhibición de ATIII de FIXa

[0880] La antitrombina III es un inhibidor de serina proteasa y conduce a la formación de un enlace irreversible entre ATIII y la serina del sitio activo de FIXa. Por lo tanto, el mecanismo de inhibición se basa en la reactividad del sitio activo FIXa. Dado que BIIB-9-1336 es capaz de aumentar la actividad amidolítica de FIXa, es lógico pensar que también debería aumentar la tasa de inhibición de FIXa por ATIII. Para probar esto, incubamos 500 nM de FIXa con 5000

nM de ATIII en TBSCa ante la ausencia de 1500 nM de BIIB-9-1336 o BIIB-9-1335, otro anticuerpo anti-FIXa que se identificó durante la afinidad de maduración de BIIB-9- 484. Las muestras se eliminaron a 1, 30, 60 y 120 minutos y se mezclaron con tampón de carga de SDS no reductor y se corrieron en un gel sin tinción BioRad al 4-20% (Figura 34A).

[0881] La aparición de una banda que se ejecuta cerca del marcador de peso molecular de 75 kDa indica la formación del complejo ATIII-FIXa. La intensidad de banda relativa se cuantificó y trazó a lo largo del tiempo (Figura 34B) y muestra que BIIB-9-1335 y BIIB-9-1336 son capaces de aumentar la tasa de inhibición de ATIII de FIXa aproximadamente 3 veces.

EJEMPLO 12

Caracterización del epítopo BIIB-9-1336 en FIXa

[0882] Para ampliar nuestra comprensión de la interacción de BIIB-9-484 y BIIB-9-1336 con FIXa, se intentó determinar el epítopo exacto de estos anticuerpos. Para hacer esto, primero clonamos, expresamos y purificamos solo la porción Fab de cada uno de estos anticuerpos usando métodos estándar. Posteriormente, se mezcló cada Fab en una relación molar de 1,5: 1 con FIXa en un tampón que contenía calcio y se purificó el complejo resultante del exceso de Fab usando cromatografía de exclusión por tamaño.

[0883] Los complejos 1: 1 resultantes se rastrearon en pantallas de cristalización comercialmente disponibles usando el método de difusión de vapor. Si bien ambos complejos dieron como resultado cristales, solo los cristales del complejo BIIB-9-1336 produjeron datos de difracción de alta calidad. La estructura resultante entre el Fab BIIB-9-1336 y FIXa se resolvió mediante reemplazo molecular usando métodos estándar y se muestra en la figura 35.

[0884] Los residuos en FIXa que constituyen el epítopo BIIB-9-1336 se muestran en negro en la figura 36 y, para comparación, también se muestran los residuos que constituyen el sitio de unión a FVIIIa en FIXa. Estos mismos residuos se enumeran en la tabla en la figura 37.

[0885] Estos datos revelan que BIIB-9-1336 y FVIIIa comparten un epítopo superpuesto en FIXa. Los residuos que se comparten están delineados en blanco en la figura 36 y subrayado y se muestra en negrita en la figura 37.

EJEMPLO 13

Caracterización del epítopo BIIB-12-917 en FX

[0886] Intentamos caracterizar el epítopo de BIIB-12-917 en FX ya que forma un anticuerpo biespecífico productivo, con alta actividad de tipo FVIIIa, cuando se combina con BIIB-9-484 o BIIB-9-1336. Usando BLI, probamos la unión de BIIB-12-917 a un panel de diferentes variantes de FX recombinantes que incluyen zymogen FX (FXz) de tipo salvaje, FX activado de tipo salvaje (FXa), FX activado que retiene el péptido de activación (FXa + AP), zymogen FX con el péptido de activación que carece (FX - AP) y zymogen FIX que contiene el péptido de activación de FX (FIX + FX AP). Una representación esquemática de las variantes se proporciona en la figura 38B.

[0887] Usando el octeto QK384, la cuantificación de IgG antihumana (AHQ) y la lectura se equilibraron en HBSCa durante 60 segundos, seguidos por un paso de carga de 180 segundos de los anticuerpos 15ug/ml en las sondas. Después de un paso inicial de 60 segundos en HBSCa, las sondas cargadas de anticuerpo se expusieron a 250 nM de cada variante de FX en HBSCa durante 300 segundos, seguido de una etapa de disociación en HBSCa durante 180 segundos. Los datos de unión en la figura 38A muestran que BIIB-12-917 se une a todas las construcciones que contienen el péptido de activación de FX, pero no

a las que carecen del péptido de activación. Por lo tanto, el epítopo de BIIB-12-917 se encuentra dentro del péptido de activación de FX.

EJEMPLO 14

Nuevos anticuerpos anti-FIXa

[0888] Se generó una serie de anticuerpos derivados de BIIB-9-484, BIIB-9-1336, BIIB-9-578 o BIIB-9-619 mediante la introducción de diversidad de aminoácidos en CDR H1 y CDR H2; o CDR H3; o CDR L1, CDR L2 y CDR L3; o una combinación de estos. Los anticuerpos con mayor especificidad y/o afinidad por FIXa se identificaron a partir de estas bibliotecas usando los métodos descritos en los ejemplos 1 y 5. Las secuencias de los dominios VH y VL de estos anticuerpos así como sus CDR se proporcionan a continuación en las tablas 6 y 7.

EJEMPLO 15

Farmacocinética y farmacodinámica de anticuerpos biespecíficos en un modelo de ratón humanizado de hemofilia A

[0889] La evaluación farmacocinética preclínica de anticuerpos biespecíficos se realiza en un modelo de ratón humanizado de hemofilia A. Los genes FIX humano y FX humano se incorporarán, por separado, a cada locus del gen de ratón respectivo a través de recombinación homóloga usando el objetivo del gen de células madre embrionarias. El gen FVIII de ratones knock-in humanos FIX se edita posteriormente por tecnología CRISPR/Cas9 para producir genes knock-outs FVIII. La cría de cruzas entre los knock-ins FIX humanos y los knock-ins humanos de FX dará como resultado que los ratones sean homocigotos tanto para el FIX humano como para el humano FX (FIX-X-KI). Este modelo de ratón es útil para realizar modelos de trombosis tal como el modelo de estasis de vena cava inferior o el modelo de lesión de cloruro férrico de arteria carótida. La cría de cruces entre los restos humanos de FIX que carecen del gen FVIII de ratón y

los knock-ins de FX humanos dará como resultado ratones homocigotos para FIX humano, FX humano y deficientes en FVIII (FIX-X-KI/FVIII-def). Este modelo de ratón es útil para realizar modelos de hemostasia, como el modelo de clip de cola y el modelo de transección de la vena de la cola.

[0890] En estos experimentos, los ratones FIX-X-KI/FVIII-def se dosifican con un intervalo de cantidades de anticuerpos biespecíficos, anticuerpos de control, rFVIII, y/o terapias de derivación tales como rFVIIa o concentrados de complejo de protrombina activada (aPCC). Los grupos de ratones se dosifican por molécula y por punto de tiempo. En cada punto de tiempo posterior a la dosificación, los ratones se sacrifican y se recoge la sangre. Una porción de la sangre se usa para la tromboelastometría rotacional (ROTEM) u otro ensayo basado en la actividad y la sangre restante se procesa en plasma para determinar los niveles circulantes de anticuerpos biespecíficos mediante ELISA.

EJEMPLO 16

Eficacia de anticuerpos biespecíficos en un modelo de ratón humanizado de hemofilia A

[0891] La eficacia aguda de los anticuerpos biespecíficos se determina con el modelo de sangrado de la cola y la amputación de la punta de la cola, y la pérdida total de sangre de los ratones FIX-X-KI/FVIII-def se dosifica con un rango de cantidades de anticuerpos biespecíficos, anticuerpos de control, rFVIII, y/o terapias de derivación tales como rFVIIa o aPCC, se miden como se describió previamente (Dumont et al., 2012, Blood, 119 (13):3024-3030). La eficacia prolongada de los anticuerpos biespecíficos se determina con el modelo de transección de la vena de la cola, como se describió previamente (Pan et al., 2009, Blood, 114 (13): 2802-2811). Brevemente, los ratones FIX-FX-KI/FVIII-def se dosifican con un

intervalo de cantidades de anticuerpos biespecíficos, anticuerpos de control, rFVIII, y/o terapias de derivación tales como rFVIIa o aPCC y 24 horas después de la dosificación se anestesian y se someten a transección de una vena de la cola. El tiempo de sangrado se registra y los ratones se devuelven a las jaulas durante hasta 24 horas, momento en el cual se evalúan las nuevas hemorragias, la capacidad de respuesta general, la actividad y el porcentaje de supervivencia.

EJEMPLO 17

Evaluación de seguridad de anticuerpos biespecíficos en un modelo de ratón humanizado

[0892] Los modelos de trombosis se usan para evaluar anticuerpos biespecíficos para posibles propiedades protrombóticas. El modelo de estasis de vena cava inferior (Aleman et al., 2014, J Clin Invest, 124 (8): 3590-3600) o el modelo de lesión de cloruro férrico de arteria carótida (Machlus et al., 2011, Blood, 117 (18): 4953-4963) se realizará. Brevemente, para el modelo de la vena cava inferior, los ratones FIX-FX-KI son anestesiados, dosificados con un rango de cantidades de anticuerpos biespecíficos, anticuerpos de control, rFVIII, y/o terapias de derivación como rFVIIa o aPCC y sometidos a laparotomía aséptica para completamente ligar la vena cava inferior. Después de 24 horas, se sacrifica a los ratones y se miden los pesos del trombo. Para el modelo de lesión de cloruro férrico de la arteria carótida, los ratones FIX-FX-KI se anestesian y dosifican con un intervalo de cantidades de anticuerpos biespecíficos, anticuerpos de control, rFVIII y/o terapias de derivación tales como rFVIIa o aPCC. La arteria carótida se lesiona con una solución de cloruro férrico al 10%. Los cambios en el flujo sanguíneo se controlan mediante ecografía Doppler y se registra el tiempo hasta la oclusión de la arteria carótida.

EJEMPLO 18

Farmacocinética y farmacodinámica de anticuerpos biespecíficos en monos Cynomolgus

[0893] La evaluación farmacocinética y farmacodinámica de anticuerpos biespecíficos en monos cynomolgus también se realiza, tal como se describe (Dumont et al., 2015, Thromb Res, 136 (6): 1266-1272). Brevemente, se desarrollará un modelo de hemofilia A adquirida, tal como se describe en Muto et al., 2014, Blood, 124 (20): 3165-3171. Los monos hemofílicos se dosificarán con un intervalo de cantidades de anticuerpos biespecíficos, anticuerpos de control, rFVIII, y/o terapias de derivación tales como rFVIIa o aPCC. Las muestras de sangre se recogerán en un rango de puntos de tiempo después de la dosis. Una parte de la sangre se usará para el análisis ROTEM u otro ensayo basado en la actividad y la sangre restante se procesará en plasma para determinar los niveles circulantes de anticuerpos biespecíficos mediante ELISA.

[0894] Debe apreciarse que la sección Descripción Detallada, y no así las secciones Breve Descripción y Resumen, está destinada a ser utilizada para interpretar las reivindicaciones. Las secciones Breve Descripción y Resumen pueden exponer una o más, pero no todas, las modalidades ejemplares de la presente invención contempladas por el inventor o inventores y, por lo tanto, no pretenden limitar la presente invención y las reivindicaciones adjuntas de ninguna manera.

[0895] La presente invención se ha descrito anteriormente con la ayuda de bloques de construcción funcionales que ilustran la implementación de funciones especificadas y sus relaciones. Los límites de estos bloques de construcción funcionales se han definido arbitrariamente en el presente documento por la conveniencia de la descripción. Los límites alternativos se pueden definir siempre que las funciones especificadas y sus relaciones se realicen de manera apropiada.

[0896] La descripción anterior de las modalidades específicas describirá tan completamente la naturaleza general de la invención que otros pueden, mediante la aplicación de conocimientos dentro de la experiencia de la técnica, modificar y/o adaptar fácilmente para diversas aplicaciones tales modalidades específicas, sin demasiada experimentación, sin apartarse del concepto general de la presente invención. Por lo tanto, tales adaptaciones y modificaciones pretenden estar dentro del significado y rango de equivalencias de las modalidades descritas, en base a la enseñanza y orientación presentadas en este documento. Debe entenderse que la fraseología o terminología en este documento es para el propósito de descripción y no de limitación, de modo que la terminología o fraseología de la presente especificación debe ser interpretada por un experto en la materia a la luz de las enseñanzas y la guía.

[0897] La amplitud y el alcance de la presente invención no deberían estar limitados por ninguna de las modalidades a modo de ejemplo descritas anteriormente, sino que deberían definirse solo de acuerdo con las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

[0898] Los contenidos de todas las referencias citadas (incluyendo referencias bibliográficas, patentes, solicitudes de patentes y sitios web) que pueden citarse a lo largo de esta solicitud se incorporan expresamente aquí como referencia en su totalidad para cualquier propósito, como lo son las referencias citadas en este documento.

TABLA 4. Secuencias

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
Anticuerpos Clase I – Secuencias de VH		
1	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-605_VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKRKYYGSH NPWGQGTLVTVSS
2	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-605_VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGT AGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAAAAAGAGAAAGTACTACGGTTCACAT AACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
3	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-475_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVGGYDYGV GAFDIWGQGTMVTVSS
4	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-475_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCT GGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTCAATCTATTAC AGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGT AGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTGGGCGGATACGACTACGGAGTG GGAGCCTTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

5	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-477_VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGVYSSSW MRFWGQGTLVTVSS
6	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-477_VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAATTATGCCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGT AGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGCGTGTACAGCAGCTCGTGG ATGAGATTCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
7	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-479_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREHYGDYPLF DIWGQGTMVTVSS
8	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-479_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCT GGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTCAATCTATTAC AGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGT AGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCACTACGGAGACTACCCACTATTC GACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
9	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-480_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGSSY HSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDQQDYGAF DIWGQGTMVTVSS

10	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-480_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGG GCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTTCCTAT CATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCG CAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGACCAGCAAGACTACGGGGCCTTC GACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
11	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-558_VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISS SSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYGYGYHD FDLWGRGTLVTVSS
12	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-558_VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGT AGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCTTACGGATACGGATACCACGAC TTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
13	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-414_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPYSYGMY YFDYWGQGTLVTVSS
14	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-414_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCCTTACTCCTACGGAATGTAT TACTTTGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA

15	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-415_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLSSGYY WDNWGQGTLVTVSS
16	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-415_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGGTTGAGCAGCGGATACTAC TGGGATAATTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
17	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-425_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREPTWDVAY DYWGQGTLVTVS
18	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-425_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCCTACCTGGGACGTCGCCTAC GATTATTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
19	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-440_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSPRHKVR GPNWFDPWGQGTLVTVSS

20	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-440_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCACCTAGGCACAAAGTGCGT GGCCCCAATTGGTTTGATCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTC A
21	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-452_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGRLSYTW DRWGQGTLVTVSS
22	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-452_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGACTAAGCTACACCTGG GACAGATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
23	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-460_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDISTDGES SLYYYMDVWGKGTTVTVSS
24	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-460_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAGGGATATTTCTACCGACGGGGAATCA TCACTTTACTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTC CTCA

25	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-461_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPTDSSGY LDMDVWGKGTTVTVSS
26	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-461_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCCACTGACAGCAGCGGATAC TTGGACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA
27	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-465_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSPTDGYYF DLWGRGTLVTVSS
28	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-465_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCACCTACGGACGGATACTATTTC GACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
29	Secuencia de Aminoácidos de BIB-4-564_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWAWIRQPPGKGLEWIGSIY HSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDPGYSWEY FDYWGQGTLVTVSS

30	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-564_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGG CTTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTAT CATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCG CAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAGGATACAGCTGGGAGTAC TTTGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
31	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-484_VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISS SSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGY YGMDVWGQGTTVTVSS
32	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-484_VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGT AGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGGTAC TACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
33	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-469_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDLGYGRSY DFDLWGRGTLVTVSS
34	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-469_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTTGGGATACGGCAGAAGTTAT GACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

35	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-566_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVPTYRYSY LAFDIWGQGTMVTVSS
36	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-566_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGCTAC TTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
37	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-567_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRRYYAY DGMDVWGQGTTVTVSS
38	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-567_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATTGGGAAGAAGGTACTACGCCTAT GATGGGATGGATGTTTGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
39	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-569_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGSGYSPY SFDPWGQGTLVTVSS

40	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-569_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGATCTGGATACAGTCCATAC AGCTTCGACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
41	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-588_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGGGSYDY WSGYWYDVWGQGTTVTVSS
42	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-588_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGCGGATCCTACGACTAC TGGAGCGGATACTGGTACGACGTATGGGGTCAGGGTACAACTGTCACCGTCTC CTCA
43	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-611_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREVISRVSY FDLWGRGTLVTVSS
44	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-611_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGGTGATATCCAGGGTTAGCTAC TTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

45	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-619_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGPRVSDY YMDVWGKGTTVTVSS
46	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-619_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAAGAGTCAGTGACTAC TACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA
47	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-626_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGVINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDLQYSMTY FDYWGQGTLVTVSS
48	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-626_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGTCATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTTGCAGTATAGCATGACATAC TTCGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
49	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-883_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGRLSYTW DRWGQGTLVTVSS

50	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-883_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGACTAAGCTACACCTGG GACAGATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
51	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-419_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREPTFYASY FDLWGRGTLVTVS
52	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-419_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCCTACCTTCTACGCCAGCTAC TTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
53	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-451_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI SYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSGGYYY QGFDYWGQGTLVTVSS
54	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-451_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TCCTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAGGATACTACTAC CAGGGATTCGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA

55	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-473_VH	VQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRLRYSRWY DGMDVWGQGTTVTVSS
56	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-473_VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGT AGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAAAGACAGGTTGAGATACAGCAGATGG TACGATGGGATGGATGTTTGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
57	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-565_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAGMYSSY ANWFDPWGQGTLVTVSS
58	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-565_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCTGGAATGTACTCCAGTTAT GCTAACTGGTTTGACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTC
59	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-573_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESKTKGY LDLWGRGTLVTVSS

60	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-573_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAATCTAAGACCAAAGGGTAC TTAGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
61	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-579_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPWYSYYY MDVWGKGTTVTVSS
62	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-579_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGCCTTGGTACAGTTATTACTAC ATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA
63	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-581_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPLYYREG YVFDYWGQGTLVTVSS
64	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-581_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCTTTGTACTACAGAGAAGGA TACGTTTTCGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA

65	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-582_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAPTYFYSY GMDVWGQGTTVTVSS
66	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-582_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCCCCTACATACTTCTACAGCTAC GGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
67	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-585_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVGTYYY GLDFWFDPWGQGTLVTVSS
68	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-585_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGTCGGAACATACTACTAC GGCTTAGACTTCTGGTTTGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTC CTCA
69	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-587_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPPGYEYY MDVWGKGTTVTVSS

70	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-587_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCGCCTGGATACGAGTACTAC ATGGACGTATGGGGCAAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
71	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-590_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQEWAYYG MDVWGQGTTVTVSS
72	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-590_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCAGGAGTGGGCCTACTACGGC ATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
73	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-592_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSNSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSNYDSS GYALYYYGMDVWGQGTTVTVSS
74	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-592_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAACAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCTAACTACGACAGCAGC GGATACGCCTTATACTACTATGGGATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGT CACCGTCTCCTCA

75	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-606_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARTKWSSSPY GMDVWGQGTTVTVSS
76	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-606_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTAAATGGTCATCAAGCCCATAC GGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
77	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-608_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRLETSE AGMDVWGQGTTVTVSS
78	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-608_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACAGGTTGGAAACAAGCGAG GCAGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
79	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-616_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSKYFFD LWGRGTLVTVSS

80	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-616_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCGGTTCTAAATACTTCTTCGAC CTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
81	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-621_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGSISGS RFDYWGQGTLVTVSS
82	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-621_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGATCTATATCCGGATCT AGATTCGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
83	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-622_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGATTVSY LSFDIWGQGTMVTVSS
84	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-622_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGCGCTACCACAGTAAGCTAT TTGTCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

85	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-627_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARADYDYWSG YGGLGMDVWGQGTTVTVSS
86	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-627_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCTGACTACGACTACTGGAGCGGA TACGGAGGTCTCGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTC CTCA
87	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1335_VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQAPGKGLEWVSSISS GSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGY YGMDVWGQGTTVTVSS
88	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1335_VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGATATGCATT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGT GGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGGTAC TACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
89	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1336_VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKGLEWVSSISS GESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGY YGMDVWGQGTTVTVSS

90	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1336_VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGGAGCTATGATATGAACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGT GGTGAGAGTTACATATACTACGCAGAGTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGGTAC TACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
Anticuerpos de Clase II – Secuencias de VH		
91	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-408_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGAYDDW SGYDDYGMDVWGQGTTVTVSS
92	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-408_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAGGAGCCTACGACGACTGG AGCGGATATGATGATTATGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCAC CGTCTCCTCA
93	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-416_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGPMLDYP TYSNWFDPWGQGTLVTVS

94	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-416_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGTCCTATGCTAGACTACCCA ACCTACAGCAACTGGTTCGACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTC CTCA
95	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-629_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGVINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPSQDYAT GTGWFDPWGQGTLVTVSS
96	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-629_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGTCATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCCTCTCAAGACTACGCAACC GGAACCGGTTGGTTCGATCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTC A
97	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-885_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGPMLDYP TYSNWFDPWGQGTLVTVSS

98	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-885_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGTCCTATGCTAGACTACCCA ACCTACAGCAACTGGTTCGACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTC CTCA
Anticuerpos de Clase III – Secuencias de VH		
99	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-607_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI SYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRGYSYE DFDLWGRGTLVTVS
100	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-607_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TCCTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCGTGGATACAGCTACGAG GACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
101	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-471_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSGVSGSG SDNWFDPWGQGTTVTVSS

102	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-471_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCT GTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACT GGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATC TATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCAT ATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCAGGAGTGAGCGGATCGGGA TCTGATAATTGGTTCGATCCATGGGGACAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTC A
103	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-472_VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISS SSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRYSGSW SWNIWGQGTMVTVSS
104	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-472_VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGT AGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGTAGATACAGCGGCTCGTGG AGCTGGAACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
105	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-439_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREATESYYY MDVWGKGTTVTVSS
106	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-439_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGGCTACAGAAAGCTACTACTAC ATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA

107	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-446_VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIP IFGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLEVGYYG YFDYWGQGTLVTVSS
108	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-446_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCT ATCTTTGGTACAGCAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTAC CGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGTTGGAAGTGGGATATTATGGA TACTTTGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
109	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-568_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDLGYAAT YFDLWGRGTLVTVSS
110	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-568_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTTGGGATACGCAGCTACC TACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
111	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-615_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDSPSSSSY WSLDLWGRGTLVTVSS

112	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-615_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCTCCTAGCAGCAGCTCGTAC TGGAGTTTAGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
113	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-628_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREPIAYGAT LDLWGRGTLVTVSS
114	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-628_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCCTATAGCCTACGGTGCTACC TTAGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
115	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-882_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPTDSSGY LDMDVWGKGTTVTVSS
116	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-882_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCCACTGACAGCAGCGGATAC TTGGACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA

117	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-884_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSPRHKVR GPNWFDPWGQGTLVTVSS
118	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-884_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCACCTAGGCACAAAGTGCGT GGCCCCAATTGGTTTGATCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTC A
119	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-886_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPAHSYLD AFDIWGQGTMVTVSS
120	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-886_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCCGCTCACTCCTACCTAGAC GCCTTTGATATTTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
121	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-887_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDAEAHWIP GMDVWGQGTTVTVSS

122	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-887_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGCTGAAGCACACTGGATCCCC GGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
123	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-888_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPTDSSGY LDMDVWGKGTTVTVSS
124	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-888_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCCACTGACAGCAGCGGATAC TTGGACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA
125	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-889_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVGWYTE YFDLWGRGTLVTVSS
126	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-889_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGATGGTACACCGAA TACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

127	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-433_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSRYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDAGYSAE LFDYWGQGTLVTVSS
128	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-433_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTCGCTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGCAGGATACAGCGCAGAG TTGTTCGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
129	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-445_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDVGQDYWF DLWGRGTLVTVSS
130	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-445_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATCCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGACAAGACTACTGGTTC GACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
131	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-470_VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQ DGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAGIAWAL DYWGQGTLVTVS

132	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-470_VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCTATTGGATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAA GATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGCTGGCATAGCCTGGGCCTTA GATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
133	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-625_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRGWYTE VLDIWGQGTMVTVSS
134	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-625_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACGCAT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCGTGGATGGTACACCGAA GTGTTAGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
135	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1264_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGDSSVYA FDYWGQGTLVTVSS
136	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1264_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGAGACAGCAGCGTGTACGCC TTCGATTATTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA

137	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1265_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGRHYYE LFDYWGQGTLVTVSS
138	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1265_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGACACTACTACGAG TTGTTCGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
139	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1266_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDHGWAIYG MDVWGQGTTVTVSS
140	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1266_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAGAGACCACGGATGGGCCATCTACGGA ATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
141	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1267_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDHGWAIYG MDVWGQGTTVTVSS

142	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1267_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAGAGACCACGGATGGGCCATCTACGGA ATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
143	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1268_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPPSWYVF DIWGQGTMVTVSS
144	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1268_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCCACCTAGTTGGTACGTATTC GACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
145	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1269_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDRGQYYHF DLWGRGTLVTVSS
146	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1269_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCGTGGACAATACTACCACTTC GACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

147	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1270_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGGYAFD IWGQGTLVTVSS
148	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1270_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAGGATACGCCTTTGAT ATTTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
149	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1271_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGGYAFD IWGQGTLVTVSS
150	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1271_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAGGATACGCCTTTGAT ATTTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
151	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1272_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGGYAFD IWGQGTLVTVSS

152	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1272_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAGGATACGCCTTTGAT ATTTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
153	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1273_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGGYAFD IWGQGTLVTVSS
154	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1273_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAGGATACGCCTTTGAT ATTTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
155	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1274_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGGYAFD IWGQGTLVTVSS
156	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1274_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAGGATACGCCTTTGAT ATTTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA

157	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1275_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVGRTYE LFDIWGQGTMVTVSS
158	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1275_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAAGAACCTACGAG CTATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
159	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1276_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVGRTYE LFDIWGQGTMVTVSS
160	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1276_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAAGAACCTACGAG CTATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
161	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1277_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGTGYYYG SGSRDGYHYYYGMDVWGQGTTVTVSS

162	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1277_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGAACTGGGTACTACTACGGA AGCGGAAGCAGAGACGGCTACCACTATTACTACGGCATGGACGTATGGGGCCA GGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
163	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1278_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPGELGYY LAFDIWGQGTMVTVSS
164	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1278_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCTGGAGAATTGGGATATTAT TTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
165	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1279_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPTDSSGY LDMDVWGKGTTVTVSS
166	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1279_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCCACTGACAGCAGCGGATAC TTGGACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA

167	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1280_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPWYSYYY MDVWGKGTTVTVSS
168	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1280_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGCCTTGGTACAGTTATTACTAC ATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA
169	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1281_VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARTTRSKYYGM DVWGQGTMVTVSS
170	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1281_VH	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGAGCTGGTTTATTAAAGCCTTCAGAAACTTT AAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGGATCATTTTCTGGTTATTACTGGAGTT GGATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATTGGAGTGGATCGGTGAGATAGACCAT TCAGGCTCCACTAACTACAATCCAAGTTTAAAATCCAGGGTTACTATCTCCGT AGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTACAAGATCCAAATACTACGGCATG GATGTATGGGGCCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
171	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1282_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVPTYRYSY LAFDIWGQGTMVTVSS

172	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1282_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGCTAC TTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
173	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1283_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVPTYRYSY LAFDIWGQGTMVTVSS
174	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1283_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGCTAC TTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
175	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1284_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVPTYRYSY LAFDIWGQGTMVTVSS
176	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1284_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCAGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGCTAC TTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

177	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1285_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVPTYRYSY LAFDIWGQGTMVTVSS
178	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1285_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGCTAC TTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
179	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1286_VH	KPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVPTYRYSYLAFDIWGQGTMV TVSS
180	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1286_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGCTAC TTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
181	Secuencia de Aminoácidos BIIB-9-1287_VH de	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSPRHKVR GPNWFDPWGQGTLVTVSS

182	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1287_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCACCTAGGCACAAAGTGCGT GGCCCCAATTGGTTTGATCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTC A
Anticuerpos de Clase IV – Secuencias de VH		
183	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-397_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWAWIRQPPGKGLEWIGSIY HSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDVWYVGGF DPWGQGTLVTVSS
184	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-397_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGG CTTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTAT CATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCG CAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTGTGGTACGTCGGCGGTTTC GATCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
185	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-578_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI SYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKYQDYS FDIWGQGTMVTVSS
186	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-578_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TCCTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAGACTATTCA TTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

187	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-631_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAENRGDYE AWGQGTLVTVSS
188	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-631_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCCGAGAACAGAGGAGACTACGAG GCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
189	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-612_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDAGYHWYG MDVWGQGTTVTVSS
190	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-612_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGCAGGATACCACTGGTACGGA ATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
Anticuerpos de Clase I – Secuencias de VL		
191	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-605_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQADVFPFTFGGGTKVEI K

192	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-605_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCAGACGTCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
193	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-475_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQSSNFPLTFGGGTKVEI K
194	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-475_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAAT TTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTT TACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTC AGCAGTCCTCCAATTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
195	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-477_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLLIFGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDVNWPITFGGGTKVEI K
196	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-477_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGACGTCAATTGGCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

197	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-479_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASS LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYRILSPTFGGGTKVEI K
198	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-479_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AGCAGTACCGCATCCTCTCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
199	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-480_VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQARQPPWTFGGG TKVEIK
200	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-480_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCC GGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACA ACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGG ATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTG GGGTTTATTACTGCATGCAGGCACGACAGCCCCCTTGGACTTTTGGCGGAGGG ACCAAGGTTGAGATCAAA
201	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-558_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASS LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQAGSYSFTFGGGTKVEI K

202	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-558_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTGGTAGCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AGCAGGCCGGAAGCTACTCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
203	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-414_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGDVFPFTFGGGTKVEI K
204	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-414_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGGAGACGTCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
205	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-415_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGDAFPFTFGGGTKVEI K
206	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-415_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGGAGACGCCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

207	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-425_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDSHPYTFGGGTKVE IK
208	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-425_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCGACTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGTACGACAGTCACCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
209	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-440_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYALDPPTFGG GTKVEIK
210	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-440_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTC ATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACGCCCTCGACCCTCCTACTTTTGGCGGA GGGACCAAGGTTGAGATCAAA
211	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-452_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQANNFPFTFGGGTKVEI K

212	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-452_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGCCAATAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
213	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-460_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHDNFPFTFGGGTKVEI K
214	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-460_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCACGACAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
215	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-461_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHHHWPPTFGGGTKVEI K
216	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-461_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCACCACCACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

217	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-465_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINSWLAWYQQKPGKAPKLLISDASS LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYEIFPFTFGGGTKVEI K
218	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-465_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAATAGCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCCGATGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AGCAGTACGAAATCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
219	Secuencia de Aminoácidos de BIB-4-564_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVAVPPTFGGGTKVEI K
220	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-564_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAAAGCGTCGCCGTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
221	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-484_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYANFPYTFGGGTKVEI K

222	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-484_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAAT TTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTT TACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTC AGCAGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
223	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-469_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIFGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNNFPFTFGGGTKVEI K
224	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-469_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTCCAATAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
225	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-566_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHDNWPPTFGGGTKVEI K
226	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-566_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCACGACAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

227	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-567_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYRIYSPTFGGGTKVEIK
228	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-567_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGTACAGAATCTACTCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
229	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-569_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQADDFPFTFGGGTKVEIK
230	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-569_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGGCCGATGACTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
231	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-588_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQAYNWPFTFGGGTKVEIK

232	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-588_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGCCTACAATTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
233	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-611_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDNIHPYTFGGGTKVEI K
234	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-611_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGACAATATCCACCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
235	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-619_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFTFGGGTKVEI K
236	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-619_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGAGAGACAACTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

237	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-626_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASS LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDGSYPPLTFGGGTKVE IK
238	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-626_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AGCAGGACGGAAGTTACCCTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
239	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-883_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQADHFPFTFGGGTKVEI K
240	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-883_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAAT TTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTT TACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTC AGCAGGCCGATCACTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
241	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-419_VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVSTHPYTFGGGTKVEI K

242	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-419_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGTCAGTACCCACCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
243	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-451_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFPPWTFGG GTKVEIK
244	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-451_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTC ATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTACTTCCCCCCTTGGACTTTTGGCGGA GGGACCAAGGTTGAGATCAAA
245	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-473_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSFLPYTFGGGTKVEI K
246	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-473_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGAGAAGTTTCCTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

247	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-565_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDSNLPFTFGGGTKVEIK
248	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-565_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACAGTAATCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
249	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-573_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSHSPPYTFGGGTKVEIK
250	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-573_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTCCCACAGTCCCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
251	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-579_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFSFPFTFGGGTKVEIK

252	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-579_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAAGCATTCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
253	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-581_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDLFPFTFGGGTKVEI K
254	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-581_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAAAGCGACCTCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
255	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-582_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQADILPPTFGGGTKVEI K
256	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-582_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAAT TTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTT TACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTC AGCAGGCCGATATCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

257	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-585_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSYPITFGGGTKVEIK
258	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-585_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAAATAGTTACCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
259	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-587_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQADSFPFTFGGGTKVEIK
260	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-587_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAGACAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
261	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-590_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVDNFPLTFGGGTKVEIK

262	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-590_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGTCGACAATTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
263	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-592_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYDTPITFGGGTKVEI K
264	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-592_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAACCATACGACACTCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
265	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-606_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQSDLFPFTFGGGTKVEI K
266	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-606_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAAT TTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTT TACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTC AGCAGTCCGATCTCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

267	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-608_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFLYTPTFGGGTKVEIK
268	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-608_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTTCCTCTACACTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
269	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-616_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQADNFPFTFGGGTKVEIK
270	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-616_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCGACAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
271	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-621_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFYLPPWTFGGGTKVEIK

272	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-621_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTC ATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTTCTACCTCCCCCCTTGGACTTTTGGCGGA GGGACCAAGGTTGAGATCAAA
273	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-622_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHSTWPPTFGGGTKVEI K
274	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-622_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCACTCCACCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
275	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-627_VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQARERPWTFGGG TKVEIK
276	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-627_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCC GGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACA ACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGG ATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTG GGGTTTATTACTGCATGCAGGCACGAGAACGCCCTTGGACTTTTGGCGGAGGG ACCAAGGTTGAGATCAAA
Anticuerpos de Clase II _Secuencias de VL		

277	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-408_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQAFVWPPITFGGGTKVE IK
278	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-408_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGCCTTCGTCTGGCCTCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
279	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-416_VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRVVWPPTFGGGTKVEI K
280	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-416_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGAGAGTCGTCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
281	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-629_VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQLDSLPPTFGGGTKVEI K

282	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-629_VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAAT TTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTT TACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTC AGCAGCTCGATTCCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
283	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-885_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASK RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRVIWPPTFGGGTKVEI K
284	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-885_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAA AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGAGAGTCATCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
Anticuerpos de Clase III _Secuencias de VL		
285	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-607_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASS LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQAGRYPLTFGGGTKVEI K
286	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-607_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AGCAGGCCGGACGCTACCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

287	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-471_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDYNYPFTFGGGTKVEI K
288	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-471_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGGTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGACTACAATTACCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
289	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-472_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSDWPTFGGGTKVEIK
290	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-472_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGAGATCCGACTGGCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
291	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-439_VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFTFGGGTKVEI K

292	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-439_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGAGAGACAACTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
293	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-446_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS RRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGNSPLTFGGGTKVE IK
294	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-446_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGAAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGTACGGAAACAGTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
295	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-568_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDDYLTFGGGTKVEIK
296	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-568_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAAT TTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTT TACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTC AGCAGTACGATGACTACCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

297	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-615_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSCHWPWTFGGGTKVEI K
298	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-615_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTCCTGTCACTGGCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
299	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-628_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVVFPFTFGGGTKVE IK
300	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-628_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCGACTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGTACGTCGTCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
301	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-882_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIFGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHDNFPPTFGGGTKVEI K

302	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-882_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCACGACAATTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
303	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-884_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHLLPPTFGGGTKVE IK
304	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-884_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGTACCACCTCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
305	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-886_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGTKVEI K
306	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-886_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

307	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-887_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGTKVEIK
308	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-887_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
309	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-888_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQAFNWPPTFGGGTKVEIK
310	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-888_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGGGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCTTCAACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
311	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-889_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQAFNWPPTFGGGTKVEIK

312	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-889_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATTAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGCCTTCAACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
313	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-433_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSAYPPTFGGGTKVEI K
314	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-433_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTCCAGTGCCTACCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
315	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-445_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDNFPFTFGGGTKVEI K
316	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-445_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATAGCGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTACGACAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

317	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-470_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASS LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHPHSWTFGGGTKVEIK
318	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-470_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AGCATCCCCACTCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
319	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-625_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDTDPPTFGGGTKVEI K
320	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-625_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAAAGCGACACCGACCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
321	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1264_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQVDDYPFTFGGGTKVEI K

322	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1264_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAAT TTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTT TACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTC AGCAGGTCGATGACTACCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
323	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1265_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPITFGGGTKVEI K
324	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1265_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGGAAATAGTTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
325	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1266_VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRLNFPFTFGGGTKVEI K
326	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1266_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCCCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGAGACTCAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

327	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1267_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYVFPFTFGGGTKVEIK
328	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1267_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACTACGTCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
329	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1268_VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQATVWPFTFGGGTKVEIK
330	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1268_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCACCGTCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
331	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1269_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVAITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGTKVEIK

332	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1269_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCGCCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
333	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1270_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSADFPFTFGGGTKVEI K
334	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1270_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTCCGCCGATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
335	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1271_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGFSFPFTFGGGTKVEI K
336	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1271_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGGATTCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

337	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1272_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGTKVEIK
338	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1272_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
339	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1273_VL	EIVLTQYPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSANFPFTFGGGTKVEIK
340	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1273_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTATCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCGCCAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
341	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1274_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGGGTKVEIK

342	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1274_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCAAATTCCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
343	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1275_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSLPITFGGGTKVEI K
344	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1275_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCGGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCAAATTCCCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
345	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1276_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPITFGGGTKVEI K
346	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1276_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGGAAATAGTTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

347	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1277_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDLAVYYCQQSANWPPTFGGGTKVEI K
348	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1277_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATCTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTCCGCCAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
349	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1278_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHANFPPTFGGGTKVEI K
350	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1278_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCACGCCAATTTTCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
351	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1279_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPPTFGGGTKVEI K

352	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1279_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
353	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1280_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSLPITFGGGTKVEI K
354	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1280_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAAGCATACAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
355	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1281_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASS LESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAISLPITFGGGTKVEI K
356	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1281_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCAATCAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

357	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1282_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHNHLPITFGGGTKVEI K
358	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1282_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCACAATCACCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
359	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1283_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPPTFGGGTKVEI K
360	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1283_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
361	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1284_VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHNHLPITFGGGTKVEI K

362	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1284_VL	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACTATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCACAATCACCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
363	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1285_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQASNFPPTFGGGTKVEI K
364	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1285_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGCCTCCAATTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
365	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1286_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFVTYYCQQASSFPPTFGGGTKVEI K
366	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1286_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGTAACTTATTACTGTC AGCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

367	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-1287_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHLHPTFGGGTKVEI K
368	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-1287_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGTACCACCTCCACCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
Anticuerpos de Clase IV _Secuencias de VL		
369	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-397_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQSDDHPPTFGGGTKVEI K
370	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-397_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAAT TTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTT TACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTC AGCAGTCCGATGACCACCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
371	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-578_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANFLPFTFGGGTKVEI K

372	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-578_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
373	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-631_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRTSFPLTFGGGTKVEI K
374	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-631_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGGTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGAGAACCAGTTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
375	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-9-612_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSLFPLTFGGGTKVEI K
376	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-9-612_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGGTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTCCAGTCTCTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
Anticuerpo de Clase V – Secuencias de VH		

377	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-891_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARASIYRGLG AFDIWGQGTMVTVSS
378	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-891_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATCCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGGGCATCTATATACCGAGGTCTCGGA GCCTTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
379	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-892_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGLGRRTPT AFDIWGQGTMVTVSS
380	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-892_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACTAGGAAGAAGAACTCCAACC GCCTTTGATATTTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
381	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-893_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGRRQYS FYGMDVWGQGTTVTVSS

382	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-893_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAGGAAGAAGGCAATACTCT TTCTACGGTATGGATGTCTGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
383	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-895_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGGYKSRG IDYWGQGTLVTVSS
384	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-895_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGAGGATACAAATCTAGAGGC ATTGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
385	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-896_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGLGQQRRG FDIWGQGTLVTVSS
386	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-896_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACTAGGACAGCAGCGGCGTGGC TTCGACATATGGGGTCAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA

387	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-897_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGRTYYG GWFDPWGQGTLVTVSS
388	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-897_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGGAGAACATACTACGGC GGTTGGTTCGATCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
389	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-898_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGDRMLRAF DPWGQGTLVTVSS
390	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-898_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGGACAGGATGTTAAGAGCATTC GACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
391	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-899_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPRTSSPL YFDLWGRGTLVTVSS

392	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-899_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGCCTAGAACATCATCACCTCTA TACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
393	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-900_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP GGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGMYDRE LGMDVWGQGTTVTVSS
394	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-900_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT GGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCAGGCGGAATGTACGACCGAGAG CTCGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
395	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-901_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMSWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSRPRRPSP YGMDVWGQGTTVTVSS
396	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-901_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGTCAT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGATCAAGACCAAGACGACCAAGCCCA TACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA

397	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-902_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP GGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPRRAYS WYFDYWGQGTLVTVSS
398	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-902_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT GGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGGCCTAGAAGGGCCTACAGC TGGTACTTTGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
399	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-903_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDLGYTAGA FGYWGQGTLVTVSS
400	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-903_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCTGGGATACACCGCAGGGGCT TTTGGCTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
401	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-904_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSGRSGYH YWGQGTLVTVSS

402	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-904_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCTCTGGAAGATCCGGGTACCAT TACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
403	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-905_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGTYLDTW GQGTLVTVSS
404	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-905_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCGGAACATACTTAGACACTTGG GGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
405	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-906_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSRHFDYW GRGTLVTVSS
406	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-906_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGTCTAGTAGACATTTCGATTACTGG GGACGGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA

407	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-907_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWAWIRQPPGKGLEWIGSIY HSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESGMSGAA YWGQGTLVTVSS
408	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-907_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGG CTTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTAT CATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCG CAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGTCTGGAATGAGCGGAGCGGCT TACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
409	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-908_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPRGMDVW GQGTTVTVSS
410	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-908_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCCCCAGAGGAATGGACGTATGG GGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
411	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-909_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGKHRRRSF DIWGQGTMVTVSS

412	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-909_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAAGGGCAAGCACAGAAGGAGGTCATTC GACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
413	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-910_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGPLQRQV RYFDLWGRGTLVTVSS
414	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-910_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCT GTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACT GGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTCAATC TATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCAT ATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTCCCTTGCAAAGACAAGTG AGATACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
415	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-911_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRGMDVWG QGTTVTVSS
416	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-911_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCAGGGGAATGGATGTATGGGGC CAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA

417	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-912_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGGRYGYD IWGQGTMVTVSS
418	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-912_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGTCCGGTGGAAGATACGGGTACGAC ATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
419	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-913_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISA YNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGGVSRFWG QGTLVTVSS
420	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-913_VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCT TACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTG ACGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGCGTGAGTAGATTCTGGGGA CAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
421	Secuencia de Aminoácidos de BIB-12-914_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAPRYRGTM DVWGQGTTVTVSS

422	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-914_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCCCCTAGATACCGAGGTACCATG GATGTGTGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
423	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-915_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSRYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVGGGYAN PWGQGTLVTVSS
424	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-915_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTCGCTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTTGGAGGAGGATACGCCAAC CCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
425	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-916_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRQKATR RVDVWGQGTVVTVSS
426	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-916_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGTAGACAAAAGGCAACAAGG AGGGTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAGTGGTCACCGTCTCCTCA

427	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-917_VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYP GDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGRFRPRGR FDYWGQGTLVTVSS
428	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-917_VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCT GAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCACCTACTGGATCGGCT GGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCT GGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTC AGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCT CGGACACGGCGATGTACTACTGCGCCAGAGGCAGATTCAGACCTAGAGGCAGA TTCGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
429	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-918_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGGRSFD IWGQGTMVTVSS
430	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-918_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAAGAGCTTGGGAGGTAGATCATTCGAC ATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
431	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-919_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGVINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGANIAVGR RYADYWGQGTLVTVSS

432	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-919_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGTCATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGCTAACATAGCAGTCGGCAGA CGCTACGCAGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
433	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-920_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISP YNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGHTTMF WGQGTLVTVSS
434	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-920_VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCCCT TACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTG ACGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGTCTGGACACACAACCATGTTC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
435	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-921_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGDRGTRA FDPWGQGTLVTVSS
436	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-921_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGTAGGAGACAGAGGTACCCGTGCA TTCGACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA

437	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-922_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRGRIAGMW GQGTTVTVSS
438	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-922_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAAGAGGACGCATAGCAGGCATGTGG GGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
439	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-923_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYLQRA FDIWGQGTMVTVSS
440	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-923_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGCCGGATATCTACAGAGAGCC TTCGATATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
441	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-924_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGKSSERGL NPWGQGTLVTVSS

442	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-924_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAAGGGCAAGAGCTCGGAACGAGGTCTC AACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
443	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-926_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGRMARGA SPDYWGQGTLVTVSS
444	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-926_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGAATGGCAAGAGGTGCT AGCCCAGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
445	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-927_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMSWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDSGRKRYY YMDVWGKGTTVTVSS
446	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-927_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGTCAT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAAGGAAAAGATACTAC TACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA

447	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-928_VH	QVQLVEFGVGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGTYLDTW GQGTLVTVSS
448	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-928_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTTTGGGGTAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCGGAACATACTTAGACACTTGG GGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (
449	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-929_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGYSRSF DIWGQGTMVTVSS
450	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-929_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGACCAGGGATACTCAAGGTCATTC GACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
451	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-930_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVRQKATLL FQHWGQGTLVTVSS

452	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-930_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGTCAGACAAAAGGCAACATTGTTG TTCCAACACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
453	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-931_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMSWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPVQEYGP YYYYMDVWGKGTTVTVSS
454	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-931_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGTCAT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCGGTGCAGGAGTACGGCCCC TACTACTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTC A
455	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-932_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGYRGASA FDIWGQGTMVTVSS
456	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-932_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATTGGGATACAGAGGGGCCTCAGCT TTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

457	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-933_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLPRFTGTA YWGQGTLVTVSS
458	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-933_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACTTCCTAGATTCACTGGTACCGCT TACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
459	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-934_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESGGHSYG MDVWGQGTTVTVSS
460	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-934_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGTCTGGAGGTCACAGCTACGGA ATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
461	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-935_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELEYGHYG MDVWGQGTTVTVSS

462	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-935_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGTTGGAATATGGGCATTACGGA ATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
463	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-936_VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGGWYEAY GMDVWGQGTTVTVSS
464	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-936_VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGT AGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGACGGTGGATGGTACGAGGCATAC GGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
465	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-937_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARPTRMLRSY GMDVWGQGTTVTVSS
466	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-937_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACCTACTAGGATGTTAAGGAGCTAC GGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA

467	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1288_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGANDYGS SSRWWYFDLWGRGTLVTVSS
468	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1288_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGTGCTAACGACTACGGCAGC AGCAGCCGATGGTGGTACTTCGACTTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGT CTCCTCA
469	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1289_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP GGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPPRTYAT GSHNWFDPWGQGTLVTVSS
470	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1289_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT GGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCGCCTAGAACCTACGCAACC GGAAGCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTC CTCA
471	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1290_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP GGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGRYVRG MDVWGQGTTVTVSS

472	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1290_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT GGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGGGAGGAAGATACGTGAGAGGA ATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
473	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1291_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSRRMWVGY FDLWGRGTLVTVSS
474	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1291_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGATCAAGAAGGATGTGGGTAGGCTAC TTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
475	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1292_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPGRRQSS GFDYWGQGTLVTVSS
476	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1292_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATCCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAGGAAGAAGGCAAAGTTCT GGATTCGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA

477	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1293_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSGGKHRG LDVWGQGTMVTVSS
478	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1293_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCTCTGGAGGCAAACACAGAGGT CTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
479	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1294_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGTRSSRDM DVWGQGTTVTVSS
480	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1294_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCACTAGATCCAGCAGAGACATG GATGTGTGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
481	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1295_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGATTGK IGYGMDVWGQGTTVTVSS

482	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1295_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTTGGAGGAGCCACCACAGGGAAA ATCGGATACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTC A
483	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1296_VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPPHYYYL WYFDLWGRGTLVTVSS
484	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1296_VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCACCTATGCCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGT AGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCCCTCCTCACTACTACTATCTC TGGTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
485	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1297_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGGQTHRR SMDVWGQGTTVTVSS
486	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1297_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCAGGCGGACAAACACACAGGAGG TCAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA

487	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1298_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSDRRVG SWGQGTLVTVSS
488	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1298_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGAGGTTCTGACCGCAGAGTGGGC AGTTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
489	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1299_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSRRAYV YWGQGTLVTVSS
490	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1299_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCGGTTCTAGAAGGGCCTACGTT TATTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
491	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1300_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSKYLHAW GQGTLVTVSS

492	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1300_VH	AGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTATG ATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCC AGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTTCTAAATACCTCCACGCATGGG GACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
493	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1301_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTGNYGRGM PYWGQGTLVTVSS
494	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1301_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTGGAAACTACGGAAGGGGAATG CCATACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
495	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1302_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISA YNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARARSDWRAF DIWGQGTMVTVSS
496	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1302_VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAACTATGGTATCAGCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCT TACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTG ACGACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAGGGCTAGAAGTGACTGGAGAGCCTTC GATATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

497	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1303_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPTSRLFQ HWGQGTLVTVS
498	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1303_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCCACTAGTAGGTTATTCCAA CACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
499	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1304_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPGSRRFD IWGQGTMVTVSS
500	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1304_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGGCCTGGAAGTAGGAGGTTCGAC ATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
501	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1305_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGGRWSSD FQHWGQGTLVTVSS

502	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1305_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGCTAGGCGGAAGATGGAGTTCTGAC TTCCAACACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
503	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1306_VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGAGGSAP WGQGTLVTVSS
504	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1306_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCT GTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACT GGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTCAATC TATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCAT ATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGCCGGAGGATCTGCCCCA TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
505	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1307_VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWAWIRQPPGKGLEWIGSIY HSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGPLPRSRG LAFDIWGQGTMVTVSS
506	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1307_VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGG CTTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTAT CATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATC AGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCG CAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTCCCTTGCCAAGATCTAGAGGC TTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

507	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1308_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSRAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPRALGTA FDIWGQGTMVTVSS
508	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1308_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTATCCAGAGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCAAGAGCATTGGGAACCGCA TTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
509	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1309_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYTSRYF QHWGQGTLVTVSS
510	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1309_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCAGATACACAAGCAGATACTTC CAACACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
511	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1310_VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISS SSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGYGSSQ RYFDLWGRGTLVTVSS

512	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1310_VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGT AGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATTGGGCGGATACGGAAGCTCGCAG CGATACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
513	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1311_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGRHYWAVW GQGTLVTVSS
514	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1311_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCAGACACTACTGGGCCGTCTGG GGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
515	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1312_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGMGHWIDY WGQGTLVTVSS
516	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1312_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGAATGGGACACTGGATTGACTAC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA

517	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1313_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTGWWRYW GQGTLVTVSS
518	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1313_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGAACCGGCTGGTGGCGATACTGG GGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
519	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1314_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTRWAGNW GQGTLVTVSS
520	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1314_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGAACTAGATGGGCAGGGAATTGG GGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
521	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1315_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRPSSKRV TYFDYWGQGTLVTVSS

522	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1315_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAAGGCCTAGCAGCAAAAGGGTT ACATACTTCGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
523	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1316_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGQYRAFD IWGQGTMVTVSS
524	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1316_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGTCTGGACAGTATAGAGCCTTTGAT ATTTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
525	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1317_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVGGHDTR WGQGTLVTVSS
526	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1317_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCGTAGGAGGACACGACACGAGA TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA

527	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1318_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARKGDYRSGS YSGRAFGIWGQGTMVTVSS
528	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1318_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAAAGGGAGACTACAGGAGCGGAAGC TACTCCGGAAGAGCCTTCGGTATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTC CTCA
529	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1319_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTGYHRSVY YWGQGTLVTVSS
530	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1319_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTGGATACCACAGAAGTGTATAC TATTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
531	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1322_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSRQRHRGD WYFDLWGRGTLVTVSS

532	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1322_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATCCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGATCAAGACAAAGACACAGAGGTGAT TGGTACTTCGATTTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
533	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1323_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRRFPRGL DYWGQGTLVTVSS
534	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1323_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATCCACT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCAGAAGATTCCCTAGAGGCTTA GATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
535	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1324_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLPRYSKRG LDVWGQGTMVTVSS
536	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1324_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACTTCCTAGATACAGCAAAAGAGGT CTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

537	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1325_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRYMLDP WGQGTLVTVSS
538	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1325_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGTAGATATATGTTAGACCCA TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
539	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1326_VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPLYRRYG YGMDVWGQGTTVTVSS
540	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1326_VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTAGTGGT AGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGGCCGTTGTACCGCAGATACGGC TACGGTATGGACGTTTGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
541	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1327_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGLARGGG YGMDVWGQGTTVTVSS

542	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1327_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGTTAGGATTGGCAAGAGGAGGTGGA TACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
543	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1328_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDPAYYSG HDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
544	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1328_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCCGCTTACTACTCAGGT CACGACTATTACTATTATGGAATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCAC CGTCTCCTCA
545	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1329_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAGSRYF QHWGQGTLVTVSS
546	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1329_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGTGCTGGATCAAGGTACTTC CAACACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA

547	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1330_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSARWIN IWGQGTTVTVSS
548	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1330_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGAGGTTCTGCAAGATGGATCAAC ATATGGGGTCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA
549	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1331_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVPHHRGHD YWGQGTLVTVSS
550	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1331_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGTACCTCACCACAGAGGTCACGAT TACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
551	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1332 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMSWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRKSRVF DIWGQGTMVTVSS

552	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1332_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGTCAT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATTGGGAAGGAAATCAAGGGTATTC GACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
553	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1333_VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMVWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVSRRDYPL AFDIWGQGTMVTVSS
554	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1333_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCT AGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGTATCTAGAAGGGACTACCCATTA GCCTTCGATATCTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
555	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1334_VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVPRKQTGH VDYWGQGTLVTVSS
556	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1334_VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCGTAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTAGAAAGCAAACTGGTCAC GTGGACTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
Anticuerpos de Clase VI – Secuencias de VH		

557	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-894_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGAHSSM AGLDVWGQGTMVTVSS
558	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-894_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGAGCTCACAGCAGCATG GCAGGGCTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
559	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-925_VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPRYYWYS WYFDLWGRGTLVTVSS
560	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-925_VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGT AGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCCCCAGATACTACTGGTACAGC TGGTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
561	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1320_VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGLLVR EHYYYYMDVWGKGTTVTVS

562	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1320_VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACT GGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATC TATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCG CCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCTCTGGATTGCTAGTCCGA GAGCACTACTACTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGT CTCCTCA
563	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1321_VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIP IFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPDTSSAT DWGQGTLVTVSS
564	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1321_VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCT ATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTAC CGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTCCTGACACAAGCTCTGCTACC GATTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
Anticuerpos de Clase V – Secuencias de VL		
565	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-891_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYFNPPFTFGG GTKVEIK
566	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-891_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTC ATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTTCAACCCCCCTTTCACTTTTGGCGGA GGGACCAAGGTTGAGATCAAA

567	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-892_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRLNLPLTFGGGTKVEI K
568	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-892_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATTTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGAGACTCAACCTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
569	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-893_VL	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAAAFPFTFGGGTKVEI K
570	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-893_VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCAGCCGCCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
571	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-895_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPFTFGGGTKVEI

572	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-895_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCATCCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
573	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-896_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGGGTKVEI K
574	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-896_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCAAATTCCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
575	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-897_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDGNYPYTFGGGTKVE IK
576	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-897_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGGACGGAAACTACCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA

577	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-898_VL	DIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQAISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQVNRFPFTFGGGTKVEIK
578	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-898_VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGCTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGGTCAATCGCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
579	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-899_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSYTLPPTFGGGTKVEIK
580	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-899_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCTACACCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
581	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-900_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYRSYPTFGGGTKVEIK

582	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-900_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AGCAGTACCGAAGCTACCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
583	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-901_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSANFPFTFGGGTKVEI K
584	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-901_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTCCGCCAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
585	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-902_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL ISWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSFSTPFTFGG GTKVEIK
586	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-902_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTC ATTTCCTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCTTCTCCACTCCTTTCACTTTTGGCGGA GGGACCAAGGTTGAGATCAAA

587	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-903_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRANWPPTFGGGTKVEI K
588	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-903_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGAGAGCCAACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
589	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-904_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQAFNWPPTFGGGTKVEI K
590	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-904_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGCCTTCAACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
591	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-905_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGRFPPTFGGGTKVE IK

592	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-905_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGGAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGTACGGACGCTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
593	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-906_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSDWPPTFGGGTKVEI K
594	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-906_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTCCTCCGACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
595	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-907_VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRLGLPPTFGGG TKVEIK
596	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-907_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCC GGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACA ACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGG ATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTG GGGTTTATTACTGCATGCAGAGACTCGGCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGG ACCAAGGTTGAGATCAAA

597	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-908_VL	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGSSLPITFGGGTKVEI K
598	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-908_VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGGATCCAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
599	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-909_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLSDWPPTFGGGTKVEI K
600	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-909_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCTCAGTGACTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
601	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-910_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLSHTPFTFGGGTKVEI K

602	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-910_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAACTATCCCACACTCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
603	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-911_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNFPITFGGGTKVEI K
604	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-911_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGAGAAGTAACTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
605	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-912_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQFHNFPPTFGGGTKVEI K
606	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-912_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTTCCACAATTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AA

607	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-913_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYAPYPPLTFGGGTKVEIK
608	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-913_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACGCCCCCTACCCTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
609	Secuencia de Aminoácidos de BIB-12-914_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYNTPLTFGGGTKVEIK
610	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-914_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGGATACAACACTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
611	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-915_VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLASNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQARQRPWTFGGGTKVEIK

612	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-915_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCC GGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACA ACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTTGGCTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGG ATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTG GGGTTTATTACTGCATGCAGGCAAGACAGCGCCCTTGGACTTTTGGCGGAGGG ACCAAGGTTGAGATCAAA
613	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-916_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLAITPFTFGGGTKVEI K
614	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-916_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAACTAGCCATCACTCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
615	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-917_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQLFNHPPTFGGGTKVEI K
616	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-917_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCTCTTCAATCACCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

617	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-918_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIFSLPITFGGGTKVEI K
618	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-918_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGATATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAAATATTCAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
619	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-919_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASS LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQVSSYPTFGGGTKVEIK
620	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-919_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AGCAGGTCAGCAGTTACCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
621	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-920_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQANAYPPTFGGGTKVEI

622	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-920_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATAGCGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGCCAATGCCTACCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
623	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-921_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNVFPLTFGGGTKVEI K
624	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-921_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGGTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAGGGAAATGTCTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
625	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-922_VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPITFGGG TKVEIK
626	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-922_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCC GGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACA ACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGG ATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTG GGGTTTATTACTGCATGCAGGCACTACAGACTCCTATCACTTTTGGCGGAGGG ACCAAGGTTGAGATCAAA

627	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-923_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASS LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQFKSLSFTFGGGTKVEI K
628	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-923_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AGCAGTTCAAAAGTCTCTCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
629	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-924_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPLTFGGGTKVEI K
630	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-924_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGGAAATTCCTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
631	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-926_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHSFWPPTFGGGTKVEI K

632	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-926_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCACTCCTTCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
633	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-927_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQFNLWPFTFGGGTKVEI K
634	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-927_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTTCAATCTCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
635	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-928_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVRFPLTFGGGTKVE IK
636	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-928_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGGAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGTACGTACGTTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA

637	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-929_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL ISWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYFSLPFTFGG GTKVEIK
638	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-929_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTC ATTTCCTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTTCAGTCTCCCTTTCACTTTTGGCGGA GGGACCAAGGTTGAGATCAAA
639	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-930_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYFLSPFTFGG GTKVEIK
640	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-930_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTC ATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTTCCTCTCCCCTTTCACTTTTGGCGGA GGGACCAAGGTTGAGATCAAA
641	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-931_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQAAYWPWTFGGGTKVEI K

642	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-931_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGCCGCCTACTGGCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
643	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-932_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHSAPTFGGGTKVEIK
644	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-932_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAAAGCCACAGTGCCCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
645	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-933_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSRSPITFGGGTKVE IK
646	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-933_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGTACTCCCGCTCCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA

647	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-934_VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQFNDHPITFGGGTKVEI
648	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-934_VL	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTTCAATGACCACCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
649	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-935_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSPITFGGGTKVE IK
650	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-935_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTCTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGTACTCCAGTTCCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
651	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-936_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSHNLPPTFGGGTKVEI K

652	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-936_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTCCCACAATCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
653	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-937_VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQERQTPLTFGGG TKVEIK
654	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-937_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCC GGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACA ACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGG ATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTG GGGTTTATTACTGCATGCAGGAAAGACAAACTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGG ACCAAGGTTGAGATCAAA
655	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1288_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSFNTPFTFGG GTKVEIK
656	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1288_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTC ATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCTTCAACACTCCTTTCACTTTTGGCGGA GGGACCAAGGTTGAGATCAAA

657	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1289_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYASPFTFGGGTKVEIK
658	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1289_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTACGCCTCCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
659	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1290_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGFSFPFTFGGGTKVEIK
660	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1290_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGATTCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
661	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1291_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRLNLPLTFGGGTKVEIK

662	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1291_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGAGACTCAATCTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AA
663	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1292_VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRLNFPFTFGGGTKVEI K
664	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1292_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGAGACTCAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
665	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1293_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANIFPFTFGGGTKVEI K
666	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1293_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCAAATATCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

667	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1294_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASS LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQVNTFPFTFGGGTKVEI K
668	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1294_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AGCAGGTCAATACCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
669	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1295_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASN LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAISLPITFGGGTKVEI K
670	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1295_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAAT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCAATCAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
671	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1296_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPLTFGGGTKVE IK

672	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1296_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGTACGCCGACAGTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
673	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1297_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGNNWPPTFGGGTKVEI K
674	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1297_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGGTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGGCAACAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
675	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1298_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNSLPITFGGGTKVEI K
676	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1298_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGACAAATAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

677	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1299_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQLNNFPITFGGGTKVEI K
678	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1299_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCTCAATAATTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
679	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1300_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPPTFGGGTKVEI K
680	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1300_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
681	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1301_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASK RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSSWPPTFGGGTKVEI K

682	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1301_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAA AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTCCAGTTCCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
683	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1302_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQVNNLPLTFGGGTKVEI K
684	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1302_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGTCAATAATCTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
685	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1303_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSLPITFGGGTKVEI K
686	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1303_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAAGCATACAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

687	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1304_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQANVLPLTFGGGTKVEI K
688	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1304_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGCCAATGTCCTTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
689	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1305_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSANWPPTFGGGTKVEI K
690	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1305_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTCCGCCAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
691	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1306_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSVNTPLTFGG GTKVEIK

692	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1306_VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAG GGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATA AGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTC ATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATG TGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCGTCAACACTCCTCTCACTTTTGGCGGA GGGACCAAGGTTGAGATCAAA
693	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1307_VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSFLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPLTFGGGTKVEI K
694	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1307_VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTTTTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAAACATACAGTACTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
695	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1308_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAGSFPPTFGGGTKVE IK
696	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1308_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCGACTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGGCCGGAAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA

697	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1309_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSLPITFGGGTKVEIK
698	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1309_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAAATTCCCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
699	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1310_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCEQASNWPPTFGGGTKVEIK
700	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1310_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGGTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGAACAGGCCAGTAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
701	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1311_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQASNLPPTFGGGTKVEIK

702	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1311_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGCCTCCAATCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AA
703	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1312_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASSFPPTFGGGTKVEI K
704	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1312_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCATCCAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
705	BIIB-12-1313_VL Secuencia de Aminoácidos de	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHNHLPITFGGGTKVEI K
706	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1313_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCACAATCACCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

707	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1314_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANFFPITFGGGTKVEIK
708	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1314_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAAATTTCTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
709	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1315_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQVFNWPPWTFGGGTKVEIK
710	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1315_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGTCTTCAATTGGCCTCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
711	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1316_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQINNFPPTFGGGTKVEIK

712	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1316_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGATAAATAACTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
713	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1317_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRHSLPPTFGGGTKVEI K
714	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1317_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGAGACACAGTCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
715	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1318_VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLNNWPPTFGGGTKVEI K
716	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1318_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCTCAACAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

717	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1319_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQASNFPPTFGGGTKVEI
718	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1319_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGCCTCCAATTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
719	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1322_VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL ISWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSYFTPFTFGG GTKVEIK
720	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1322_VL	ACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAA GAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCA TTTCCTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGC GGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTCCTACTTCACTCCTTTCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
721	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1323_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANIFPFTFGGGTKVEI K

722	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1323_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGCAAATATCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
723	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1324_VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLVSWPTFGGGTKVEIK
724	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1324_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCTCGTCTCCTGGCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
725	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1325_VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASS LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSNRYPRTFGGGTKVEI K
726	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1325_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCC AGCAGTCCAATCGCTACCCTAGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

727	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1326_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAYSSPLTFGGGTKVE IK
728	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1326_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGGAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGGCCTACAGTTCCCCTTTGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
729	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1327_VL	EIVMTQSPATQYVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHNFPPTFGGGTKVEI K
730	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1327_VL 737	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCAGTATGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTACCACAATTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
731	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1328_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQPNSYPLTFGGGTKVEI K

732	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1328_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGCCCAATTCCTACCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
733	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1329_VL	EIVMTQSPATKSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQVFNWPPTFGGGTKVKI K
734	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1329_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCAAGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATAGCGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGTCTTCAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTAAGATC AAA
735	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1330_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSVPITFGGGTKVEI
736	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1330_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAAGCATACAGTGTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA

737	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1331_VL	EIVLTQSPAKKSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRVNLPITFGGGTKVVF K
738	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1331_VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAAAAAGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGAGAGTCAATCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGTGTTC AAA
739	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1332_VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNSFPLTFGGGTKVEF K
740	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1332_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTATCAGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC AGCAGGTAAACAGTTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGTTC AAA
741	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1333_VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQVNTWPTFGGGTKVEIK

742	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1333_VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGGTCAATACCTGGCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
743	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1334_VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLASNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRIGTPWTFGGG TKVEIK
744	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1334_VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCC GGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACA ACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTTGGCTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGG ATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTG GGGTTTATTACTGCATGCAGAGAATAGGCACTCCTTGGACTTTTGGCGGAGGG ACCAAGGTTGAGATCAAA
Anticuerpos de Clase VI – Secuencias de VL		
745	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-894_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN LETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQDDALPFTFGGGTKVEI
746	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-894_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAAT TTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTT TACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTC AGCAGGACGATGCCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AA

747	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-925_VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSGGSPLTFGGGTKVE IK
748	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-925_VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA CTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGTCCGGAGGCTCCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
749	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1320_VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQADDTPWTFGGGTKVEI K
750	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1320_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTC AGCAAGCAGACGACACTCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
751	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-12-1321_VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFTNLPYTFGGGTKVEI K

752	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-12-1321_VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTCATCCAAC AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTTCACCAATCTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
756	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-FIX-147a-LC (Cadena ligera del factor IX activado)	YNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCES NPCLNGGSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADNK VVCSCTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSKLTR
757	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-FIX-147a-LC	TATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAATCTAGAGAGAGAATG TATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAACACTG AAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGTCC AATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAATTCCTATGAATG TTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTA ACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAATAGTGCTGATAACAAG GTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTG TGAACCAGCAGTGCCATTTCCATGTGGAAGAGTTTCTGTTTCACAAACTTCTA AGCTCACCCGT
758	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-FIX-147a-HC (Cadena pesada del FIX	VVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKITVVA GEHNIEETEHTEQKRNVIRIIPHHNYNAAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVT PICIADKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRS TKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQGDSGGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMK GKYGIYTKVSRYVNWIKEKTKLTGGGSGGGSLNDIFEAQKIEWH

	activado) Enlazador C-terminal $(G_3S)_2$ (subrayado) y BioTag (doble subrayado)	
759	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-FIX-147a-HC (Cadena pesada del FIX activado) Enlazador C-terminal $(G_3S)_2$ (subrayado) y BioTag (doble subrayado)	GTTGTTGGTGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTT GAATGGTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGA TTGTAACTGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTACAGTTGTCGCA GGTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGAT TCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTATTAATAAGTACAACCATG ACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTAGTGCTAAACAGCTACGTTACA CCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTTGGATC TGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAGCTTTAG TTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGCCACATGTCTTCGATCT ACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGG TAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGACCCCATGTTACTGAAGTGGAAG GGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAGCTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAA GGCAAATATGGAATATATACCAAGGTGTCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGA AAAAACAAAGCTCACTGGAGGAGGATCCGGAGGAGGATCCTTGAACGACATTT TTGAAGCGCAAAAAATTGAATGGCAT
760	Secuencia de	MQRVNMIMAESPGLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLE EFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPCLNGG

	Aminoácidos de BIIB-FIX-148 Constructo de Factor IX no activable que comprende la mutación de Arg a Ala (en cuadro) para prevenir la activación del FIX y enlazador C-terminal $(G_3S)_2$ (subrayado) y BioTag (doble subrayado)	SCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADNKVVCSCTE GYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSKLTRAETVFPDVDYVNSTEAETILD NITQSTQSFNDFTAVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVTA AHCVETGVKITVVAGEHNIEETEHTEQKRNVIRIIPHHNYNAAINKYNHDIAL LELDEPLVLNSYVTPICIADKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQY LRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQGDSGGPHVTEVEGTSF LTGIISWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNWIKEKTKLTGGGSGGGSLNDIFEAQ KIEWH
761	Secuencia de Ácidos Nucleicos	TATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAATCTAGAGAGAGAATG TATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAACACTG AAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGTCC

	de BIIB-FIX-148 Construcción de Factor X no activable que comprende la mutación de Arg a Ala (en cuadro) para prevenir la activación del FX, y enlazador C-terminal $(G_3S)_2$ (subrayado) y BioTag (doble subrayado)	AATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAATTCCTATGAATG TTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTA ACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAATAGTGCTGATAACAAG GTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTG TGAACCAGCAGTGCCATTTCCATGTGGAAGAGTTTCTGTTTCACAAACTTCTA AGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTTCCTGATGTGGACTATGTAAATTCTACT GAAGCTGAAACCATTTTGGATAACATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGA CTTCACTGCAGTTGTTGGTGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGC AGGTTGTTTTGAATGGTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAAT GAAAAATGGATTGTAACTGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTAC AGTTGTCGCAGGTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGC GAAATGTGATTCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTATTAATAAG TACAACCATGACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTAGTGCTAAACAG CTACGTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCA AATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGA TCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGCCACATG TCTTCGATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCC ATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGACCCCATGTTACT GAAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAGCTGGGGTGAAGAGTG TGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAGGTGTCCCGGTATGTCAACT GGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTGGAGGAGGATCCGGAGGAGGATCCTTG AACGACATTTTTGAAGCGCAAAAAATTGAATGGCAT
762	Secuencia de Aminoácidos de BIIB-FX-	ANSFLEEMKKGHLERECMEETCSYEEAREVFEDSDKTNEFWNKYKDGDQCETS PCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCELFTRKLCSLDNGDCDQFCHEEQNS VVCSCARGYTLADNGKACIPTGPYPCGKQTLERRKRSVAQATSSSGEAPDSIT WKPYDAADLDPTENPFDLLDFNQTQPERGDNNLTAIVGGQECKDGECPWQALL INEENEGFCGGTILSEFYILTAAHCLYQAKRFKVRVGDRNTEQEEGGEAVHEV

	015	EVVIKHNRFTKETYDFDIAVLRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLMTQKT GIVSGFGRTHEKGRQSTRLKMLEVPYVDRNSCKLSSSFIITQNMFCAGYDTKQ EDACQGDSGGPHVTRFKDTYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDR SMKTRGLPKAKSHAPEVITSSPLKGGGSGGGSLNDIFEAQKIEWH Constructo de Factor X no activable que comprende la mutación de Arg a Ala (en cuadro) para prevenir la activación del FX, y enlazador C-terminal $(G_3S)_2$ (subrayado) y BioTag (doble subrayado)
763	Secuencia de Ácidos Nucleicos de BIIB-FX-015 Constructo de Factor X no activable que comprende la mutación de Arg a Ala (en cuadro) para prevenir la activación del FX, y enlazador C-terminal	GCCAATTCCTTTCTTGAAGAGATGAAGAAAGGACACCTCGAAAGAGAGTGCAT GGAAGAGACCTGCTCATACGAAGAGGCCCGCGAGGTCTTTGAGGACAGCGACA AGACGAATGAATTCTGGAATAAATACAAAGATGGCGACCAGTGTGAGACCAGT CCTTGCCAGAACCAGGGCAAATGTAAAGACGGCCTCGGGGAATACACCTGCAC CTGTTTAGAAGGATTCGAAGGCAAAAACTGTGAATTATTCACACGGAAGCTCT GCAGCCTGGACAACGGGGACTGTGACCAGTTCTGCCACGAGGAACAGAACTCT GTGGTGTGCTCCTGCGCCCGCGGGTACACCCTGGCTGACAACGGCAAGGCCTG CATTCCCACAGGGCCCTACCCCTGTGGGAAACAGACCCTGGAACGCAGGAAGA GGTCAGTGGCCCAGGCCACCAGCAGCAGCGGGGAGGCCCCTGACAGCATCACA TGGAAGCCATATGATGCAGCCGACCTGGACCCCACCGAGAACCCCTTCGACCT GCTTGACTTCAACCAGACGCAGCCTGAGAGGGGCGACAACAACCTCACCGCGA TCGTGGGAGGCCAGGAATGCAAGGACGGGGAGTGTCCCTGGCAGGCCCTGCTC ATCAATGAGGAAAACGAGGGTTTCTGTGGTGGAACCATTCTGAGCGAGTTCTA CATCCTAACGGCAGCCCACTGTCTCTACCAAGCCAAGAGATTCAAGGTGAGGG TAGGGGACCGGAACACGGAGCAGGAGGAGGGCGGTGAGGCGGTGCACGAGGTG GAGGTGGTCATCAAGCACAACCGGTTCACAAAGGAGACCTATGACTTCGACAT CGCCGTGCTCCGGCTCAAGACCCCCATCACCTTCCGCATGAACGTGGCGCCTG CCTGCCTCCCCGAGCGTGACTGGGCCGAGTCCACGCTGATGACGCAGAAGACG GGGATTGTGAGCGGCTTCGGGCGCACCCACGAGAAGGGCCGGCAGTCCACCAG GCTCAAGATGCTGGAGGTGCCCTACGTGGACCGCAACAGCTGCAAGCTGTCCA GCAGCTTCATCATCACCCAGAACATGTTCTGTGCCGGCTACGACACCAAGCAG GAGGATGCCTGCCAGGGGGACAGCGGGGGCCCGCACGTCACCCGCTTCAAGGA CACCTACTTCGTGACAGGCATCGTCAGCTGGGGAGAGGGCTGTGCCCGTAAGG GGAAGTACGGGATCTACACCAAGGTCACCGCCTTCCTCAAGTGGATCGACAGG TCCATGAAAACCAGGGGCTTGCCCAAGGCCAAGAGCCATGCCCCGGAGGTCAT AACGTCCTCTCCATTAAAGGGAGGAGGATCCGGAGGAGGATCCTTGAACGACA TTTTTGAAGCGCAAAAAATTGAATGGCAT

	$(G_3S)_2$ (subrayado) y BioTag (doble subrayado)	
764	zimógeno de pre-pro-FIX	MQRVNMIMAESPGLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLE EFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPCLNGG SCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADNKVVCSCTE GYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSKLTRAETVFPDVDYVNSTEAETILD NITQSTQSFNDFTRVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVTA AHCVETGVKITVVAGEHNIEETEHTEQKRNVIRIIPHHNYNAAINKYNHDIAL LELDEPLVLNSYVTPICIADKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQY LRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQGDSGGPHVTEVEGTSF LTGIISWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNWIKEKTKLT

TABLA 5. Designación de SEQ ID NO para CDRs

Anticuerpo	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
Anticuerpos de Clase I						
BIIB-9-605	800	845	890	935	980	1025
BIIB-9-475	801	846	891	936	981	1026
BIIB-9-477	802	847	892	937	982	1027
BIIB-9-479	803	848	893	938	983	1028
BIIB-9-480	804	849	894	939	984	1029
BIIB-9-558	805	850	895	940	985	1030
BIIB-9-414	806	851	896	941	986	1031
BIIB-9-415	807	852	897	942	987	1032
BIIB-9-425	808	853	898	943	988	1033
BIIB-9-440	809	854	899	944	989	1034
BIIB-9-452	810	855	900	945	990	1035
BIIB-9-460	811	856	901	946	991	1036
BIIB-9-461	812	857	902	947	992	1037
BIIB-9-465	813	858	903	948	993	1038

Anticuerpo	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
BIIB-9-564	814	859	904	949	994	1039
BIIB-9-484	815	860	905	950	995	1040
BIIB-9-469	816	861	906	951	996	1041
BIIB-9-566	817	862	907	952	997	1042
BIIB-9-567	818	863	908	953	998	1043
BIIB-9-569	819	864	909	954	999	1044
BIIB-9-588	820	865	910	955	1000	1045
BIIB-9-611	821	866	911	956	1001	1046
BIIB-9-619	822	867	912	957	1002	1047
BIIB-9-626	823	868	913	958	1003	1048
BIIB-9-883	824	869	914	959	1004	1049
BIIB-9-419	825	870	915	960	1005	1050
BIIB-9-451	826	871	916	961	1006	1051
BIIB-9-473	827	872	917	962	1007	1052
BIIB-9-565	828	873	918	963	1008	1053
BIIB-9-573	829	874	919	964	1009	1054
BIIB-9-579	830	875	920	965	1010	1055
BIIB-9-581	831	876	921	966	1011	1056
BIIB-9-582	832	877	922	967	1012	1057
BIIB-9-585	833	878	923	968	1013	1058
BIIB-9-587	834	879	924	969	1014	1059
BIIB-9-590	835	880	925	970	1015	1060
BIIB-9-592	836	881	926	971	1016	1061
BIIB-9-606	837	882	927	972	1017	1062
BIIB-9-608	838	883	928	973	1018	1063
BIIB-9-616	839	884	929	974	1019	1064
BIIB-9-621	840	885	930	975	1020	1065
BIIB-9-622	841	886	931	976	1021	1066
BIIB-9-627	842	887	932	977	1022	1067
BIIB-9-1335	843	888	933	978	1023	1068
BIIB-9-1336	844	889	934	979	1024	1069
Anticuerpos de Clase II						
BIIB-9-408	1070	1074	1078	1082	1086	1090
BIIB-9-416	1071	1075	1079	1083	1087	1091
BIIB-9-629	1072	1076	1080	1084	1088	1092
BIIB-9-885	1073	1077	1081	1085	1089	1093
Anticuerpos de Clase III						
BIIB-9-607	1094	1136	1178	1220	1262	1304

Anticuerpo	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
BIIB-9-471	1095	1137	1179	1221	1263	1305
BIIB-9-472	1096	1138	1180	1222	1264	1306
BIIB-9-439	1097	1139	1181	1223	1265	1307
BIIB-9-446	1098	1140	1182	1224	1266	1308
BIIB-9-568	1099	1141	1183	1225	1267	1309
BIIB-9-615	1100	1142	1184	1226	1268	1310
BIIB-9-628	1101	1143	1185	1227	1269	1311
BIIB-9-882	1102	1144	1186	1228	1270	1312
BIIB-9-884	1103	1145	1187	1229	1271	1313
BIIB-9-886	1104	1146	1188	1230	1272	1314
BIIB-9-887	1105	1147	1189	1231	1273	1315
BIIB-9-888	1106	1148	1190	1232	1274	1316
BIIB-9-889	1107	1149	1191	1233	1275	1317
BIIB-9-433	1108	1150	1192	1234	1276	1318
BIIB-9-445	1109	1151	1193	1235	1277	1319
BIIB-9-470	1110	1152	1194	1236	1278	1320
BIIB-9-625	1111	1153	1195	1237	1279	1321
BIIB-9-1264	1112	1154	1196	1238	1280	1322
BIIB-9-1265	1113	1155	1197	1239	1281	1323
BIIB-9-1266	1114	1156	1198	1240	1282	1324
BIIB-9-1267	1115	1157	1199	1241	1283	1325
BIIB-9-1268	1116	1158	1200	1242	1284	1326
BIIB-9-1269	1117	1159	1201	1243	1285	1327
BIIB-9-1270	1118	1160	1202	1244	1286	1328
BIIB-9-1271	1119	1161	1203	1245	1287	1329
BIIB-9-1272	1120	1162	1204	1246	1288	1330
BIIB-9-1273	1121	1163	1205	1247	1289	1331
BIIB-9-1274	1122	1164	1206	1248	1290	1332
BIIB-9-1275	1123	1165	1207	1249	1291	1333
BIIB-9-1276	1124	1166	1208	1250	1292	1334
BIIB-9-1277	1125	1167	1209	1251	1293	1335
BIIB-9-1278	1126	1168	1210	1252	1294	1336
BIIB-9-1279	1127	1169	1211	1253	1295	1337
BIIB-9-1280	1128	1170	1212	1254	1296	1338
BIIB-9-1281	1129	1171	1213	1255	1297	1339
BIIB-9-1282	1130	1172	1214	1256	1298	1340
BIIB-9-1283	1131	1173	1215	1257	1299	1341
BIIB-9-1284	1132	1174	1216	1258	1300	1342

Anticuerpo	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
BIIB-9-1285	1133	1175	1217	1259	1301	1343
BIIB-9-1286	1134	1176	1218	1260	1302	1344
BIIB-9-1287	1135	1177	1219	1261	1303	1345
Anticuerpos de Clase IV						
BIIB-9-397	1346	1350	1354	1358	1362	1366
BIIB-9-578	1347	1351	1355	1359	1363	1367
BIIB-9-631	1348	1352	1356	1360	1364	1368
BIIB-9-612	1349	1353	1357	1361	1365	1369
Anticuerpos de Clase V						
BIIB-12-891	1370	1460	1550	1640	1730	1820
BIIB-12-892	1371	1461	1551	1641	1731	1821
BIIB-12-893	1372	1462	1552	1642	1732	1822
BIIB-12-895	1373	1463	1553	1643	1733	1823
BIIB-12-896	1374	1464	1554	1644	1734	1824
BIIB-12-897	1375	1465	1555	1645	1735	1825
BIIB-12-898	1376	1466	1556	1646	1736	1826
BIIB-12-899	1377	1467	1557	1647	1737	1827
BIIB-12-900	1378	1468	1558	1648	1738	1828
BIIB-12-901	1379	1469	1559	1649	1739	1829
BIIB-12-902	1380	1470	1560	1650	1740	1830
BIIB-12-903	1381	1471	1561	1651	1741	1831
BIIB-12-904	1382	1472	1562	1652	1742	1832
BIIB-12-905	1383	1473	1563	1653	1743	1833
BIIB-12-906	1384	1474	1564	1654	1744	1834
BIIB-12-907	1385	1475	1565	1655	1745	1835
BIIB-12-908	1386	1476	1566	1656	1746	1836
BIIB-12-909	1387	1477	1567	1657	1747	1837
BIIB-12-910	1388	1478	1568	1658	1748	1838
BIIB-12-911	1389	1479	1569	1659	1749	1839
BIIB-12-912	1390	1480	1570	1660	1750	1840
BIIB-12-913	1391	1481	1571	1661	1751	1841
BIIB-12-914	1392	1482	1572	1662	1752	1842
BIIB-12-915	1393	1483	1573	1663	1753	1843
BIIB-12-916	1394	1484	1574	1664	1754	1844
BIIB-12-917	1395	1485	1575	1665	1755	1845
BIIB-12-918	1396	1486	1576	1666	1756	1846
BIIB-12-919	1397	1487	1577	1667	1757	1847
BIIB-12-920	1398	1488	1578	1668	1758	1848

Anticuerpo	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
BIIB-12-921	1399	1489	1579	1669	1759	1849
BIIB-12-922	1400	1490	1580	1670	1760	1850
BIIB-12-923	1401	1491	1581	1671	1761	1851
BIIB-12-924	1402	1492	1582	1672	1762	1852
BIIB-12-926	1403	1493	1583	1673	1763	1853
BIIB-12-927	1404	1494	1584	1674	1764	1854
BIIB-12-928	1405	1495	1585	1675	1765	1855
BIIB-12-929	1406	1496	1586	1676	1766	1856
BIIB-12-930	1407	1497	1587	1677	1767	1857
BIIB-12-931	1408	1498	1588	1678	1768	1858
BIIB-12-932	1409	1499	1589	1679	1769	1859
BIIB-12-933	1410	1500	1590	1680	1770	1860
BIIB-12-934	1411	1501	1591	1681	1771	1861
BIIB-12-935	1412	1502	1592	1682	1772	1862
BIIB-12-936	1413	1503	1593	1683	1773	1863
BIIB-12-937	1414	1504	1594	1684	1774	1864
BIIB-12-1288	1415	1505	1595	1685	1775	1865
BIIB-12-1289	1416	1506	1596	1686	1776	1866
BIIB-12-1290	1417	1507	1597	1687	1777	1867
BIIB-12-1291	1418	1508	1598	1688	1778	1868
BIIB-12-1292	1419	1509	1599	1689	1779	1869
BIIB-12-1293	1420	1510	1600	1690	1780	1870
BIIB-12-1294	1421	1511	1601	1691	1781	1871
BIIB-12-1295	1422	1512	1602	1692	1782	1872
BIIB-12-1296	1423	1513	1603	1693	1783	1873
BIIB-12-1297	1424	1514	1604	1694	1784	1874
BIIB-12-1298	1425	1515	1605	1695	1785	1875
BIIB-12-	1426	1516	1606	1696	1786	1876

Anticuerpo	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
1299						
BIIB-12-1300	1427	1517	1607	1697	1787	1877
BIIB-12-1301	1428	1518	1608	1698	1788	1878
BIIB-12-1302	1429	1519	1609	1699	1789	1879
BIIB-12-1303	1430	1520	1610	1700	1790	1880
BIIB-12-1304	1431	1521	1611	1701	1791	1881
BIIB-12-1305	1432	1522	1612	1702	1792	1882
BIIB-12-1306	1433	1523	1613	1703	1793	1883
BIIB-12-1307	1434	1524	1614	1704	1794	1884
BIIB-12-1308	1435	1525	1615	1705	1795	1885
BIIB-12-1309	1436	1526	1616	1706	1796	1886
BIIB-12-1310	1437	1527	1617	1707	1797	1887
BIIB-12-1311	1438	1528	1618	1708	1798	1888
BIIB-12-1312	1439	1529	1619	1709	1799	1889
BIIB-12-1313	1440	1530	1620	1710	1800	1890
BIIB-12-1314	1441	1531	1621	1711	1801	1891
BIIB-12-1315	1442	1532	1622	1712	1802	1892
BIIB-12-1316	1443	1533	1623	1713	1803	1893
BIIB-12-1317	1444	1534	1624	1714	1804	1894
BIIB-12-1318	1445	1535	1625	1715	1805	1895

Anticuerpo	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
BIIB-12-1319	1446	1536	1626	1716	1806	1896
BIIB-12-1322	1447	1537	1627	1717	1807	1897
BIIB-12-1323	1448	1538	1628	1718	1808	1898
BIIB-12-1324	1449	1539	1629	1719	1809	1899
BIIB-12-1325	1450	1540	1630	1720	1810	1900
BIIB-12-1326	1451	1541	1631	1721	1811	1901
BIIB-12-1327	1452	1542	1632	1722	1812	1902
BIIB-12-1328	1453	1543	1633	1723	1813	1903
BIIB-12-1329	1454	1544	1634	1724	1814	1904
BIIB-12-1330	1455	1545	1635	1725	1815	1905
BIIB-12-1331	1456	1546	1636	1726	1816	1906
BIIB-12-1332	1457	1547	1637	1727	1817	1907
BIIB-12-1333	1458	1548	1638	1728	1818	1908
BIIB-12-1334	1459	1549	1639	1729	1819	1909
Anticuerpos de Clase VI						
BIIB-12-894	1910	1914	1918	1922	1926	1930
BIIB-12-925	1911	1915	1919	1923	1927	1931
BIIB-12-1320	1912	1916	1920	1924	1928	1932
BIIB-12-1321	1913	1917	1921	1925	1929	1933

TABLA 6. Secuencias de anticuerpos hija del ejemplo 14

SEQ ID NO	Descripción (Anticuerpo, dominio, tipo de secuencia)	Secuencia
Anticuerpo de origen: BIIB-9-484		
1934	BIIB-9-3595 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGT AGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATTTGGGTGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGGCAAGGGACCACGGTCACCGTC TCCTCA
1935	BIIB-9-3595 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGL EWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDLGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS
1936	BIIB-9-3595 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1937	BIIB-9-3595 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YANFPYTFGGGTKVEIK
1938	BIIB-9-3601 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGT AGCTTCAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGCTGGGAGTTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC TCCTCA

1939	BIIB-9-3601 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMNWVRQAPGKGL EWVSSISSAGSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS
1940	BIIB-9-3601 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1941	BIIB-9-3601 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YANFPYTFGGGTKVEIK
1942	BIIB-9-3604 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGT AGCTATGATATGGTGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGGGATAGTTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC TCCTCA
1943	BIIB-9-3604 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMVWVRQAPGKGL EWVSSISSGDSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS
1944	BIIB-9-3604 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1945	BIIB-9-3604 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YANFPYTFGGGTKVEIK

1946	BIIB-9-3617 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGT AGCTATTCTATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTGGTACGTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC TCCTCA
1947	BIIB-9-3617 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMTWVRQAPGKGL EWVSSISSSGTYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS
1948	BIIB-9-3617 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1949	BIIB-9-3617 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YANFPYTFGGGTKVEIK
1950	BIIB-9-3618 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCATGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGT AGCTATGAGATGGTTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCATATATTAGTAGTGGTAGTAGTTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC TCCTCA
1951	BIIB-9-3618 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSMRLSCAASGFTFSSYEMVWVRQAPGKGL EWVSYISSGSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS

1952	BIIB-9-3618 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1953	BIIB-9-3618 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YANFPYTFGGGTKVEIK
1954	BIIB-9-3621 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGG AGCTATAGCATGGCTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGTAGTGGTTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC TCCTCA
1955	BIIB-9-3621 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYSMAWVRQAPGKGL EWVSGISSSSGYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS
1956	BIIB-9-3621 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1957	BIIB-9-3621 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YANFPYTFGGGTKVEIK

1958	BIIB-9-3647 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGT AGCTATGGTATGGTGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGCGAGTAGTTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC TCCTCA
1959	BIIB-9-3647 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMVWVRQAPGKGL EWVSSISSASSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS
1960	BIIB-9-3647 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1961	BIIB-9-3647 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YANFPYTFGGGTKVEIK
1962	BIIB-9-3649 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGT AGCTATGGTATGGCTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGTTCGAGTTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC TCCTCA
1963	BIIB-9-3649 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMAWVRQAPGKGL EWVSGISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS

1964	BIIB-9-3649 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1965	BIIB-9-3649 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YANFPYTFGGGTKVEIK
1966	BIIB-9-3650 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGG AGCTATGAGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTTTCAGCGATTAGTGCTAGTAGTAGTACCATATACTAC GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC TCCTCA
1967	BIIB-9-3650 VH (aa)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYEMNWVRQAPGKGL EWVSAISASSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS
1968	BIIB-9-3650 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1969	BIIB-9-3650 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YANFPYTFGGGTKVEIK

1970	BIIB-9-3654 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGAG AGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCAGGGATTAGTAGTGCTAGTAGTTACATATACTAC GCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC TCCTCA
1971	BIIB-9-3654 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFESYSMNWVRQAPGKGL EWVSGISSASSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS
1972	BIIB-9-3654 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1973	BIIB-9-3654 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YANFPYTFGGGTKVEIK
Anticuerpo de origen: BIIB-9-1336		
1974	BIIB-9-3753 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGG AGCTATGATATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCATCCATTAGTGACAGTGCAAGTTACATAGCCTAC GCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTTTCGGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGGCAAGGGACCACGGTCACCGTC TCCTCA
1975	BIIB-9-3753 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKGL EWVSSISDSASYIAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVSGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS

1976	BIIB-9-3753 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1977	BIIB-9-3753 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YANFPYTFGGGTKVEIK
1978	BIIB-9-3754 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGG AGCTATGATATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTGAGAGTTACATATACTAC GCAGAGTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGG TTTTATGGCATGGATGTATGGGGGCAAGGGACCACGGTCACCGTC TCCTCA
1979	BIIB-9-3754 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKGL EWVSSISSGESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGGYAGFYGMDVWGQGTTVTVSS
1980	BIIB-9-3754 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1981	BIIB-9-3754 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YANFPYTFGGGTKVEIK

1982	BIIB-9-3756 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGG AGCTATGATATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTGAGAGTTACATATACTAC GCAGAGTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGTCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGGCAAGGGACCACGGTCACCGTC TCCTCA
1983	BIIB-9-3756 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKGL EWVSSISSGESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCVRDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS
1984	BIIB-9-3756 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGCC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1985	BIIB-9-3756 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YANFPYTFGGGTKVEIK
1986	BIIB-9-3764 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGG AGCTATGATATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTGAGAGTTACATATACTAC GCAGAGTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC TCCTCA
1987	BIIB-9-3764 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKGL EWVSSISSGESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS

1988	BIIB-9-3764 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCGGAGCGAATCAGTACATTAGC GACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCAGCCAATTTGCACACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAG TACGCCAGGTTCCCTTACACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1989	BIIB-9-3764 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGANQYISDYLNWYQQKPGKAPK LLIYDAANLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ YARFPYTFGGGTKVEIK
1990	BIIB-9-3766 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGG AGCTATGATATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTGAGAGTTACATATACTAC GCAGAGTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGG TACTACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTC TCCTCA
1991	BIIB-9-3766 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKGL EWVSSISSGESYIYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQGTTVTVSS
1992	BIIB-9-3766 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCGAAGCGAGTGAAGACATTAGC AACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGCAATACGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTAGTCAG TACGCCAACTTCCCTTACACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1993	BIIB-9-3766 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCEASEDISNYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLQYGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCSQ YANFPYTFGGGTKVEIK
Anticuerpo de origen: BIIB-9-619		

1994	BIIB-9-3707 VH (na)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACC AGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTT GAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTAC GCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCC ACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAAGAGAGTCGGAC TACTACATGGACGTATGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC TCA
1995	BIIB-9-3707 VH (aa)	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGL EWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGPRESDYYMDVWGKGTTVTVSS
1996	BIIB-9-3707 VL (na)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAG AGAGACAACTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
1997	BIIB-9-3707 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ RDNWPFTFGGGTKVEIK
1998	BIIB-9-3709 VH (na)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACC AGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTT GAGTGGGTGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTAC GCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCC ACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAAGAGATGTGGAC TACTACATGGACGTATGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC TCA
1999	BIIB-9-3709 VH (aa)	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGL EWVGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGPRDVDYYMDVWGKGTTVTVSS

2000	BIIB-9-3709 VL (na)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAG AGAGACAACTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
2001	BIIB-9-3709 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ RDNWPFTFGGGTKVEIK
2002	BIIB-9-3720 VH (na)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACC AGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTT GAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTAC GCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCC ACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCACAGCTTAGTGAC TACTACATGGACGTATGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC TCA
2003	BIIB-9-3720 VH (aa)	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGL EWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGPQLSDYYMDVWGKGTTVTVSS
2004	BIIB-9-3720 VL (na)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAG AGAGACAACTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
2005	BIIB-9-3720 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ RDNWPFTFGGGTKVEIK

2006	BIIB-9-3727 VH (na)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCCAT CATTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTT GAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTCGGACAGAGTAC GCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCC ACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAAGAGTCAGTGAC TACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCC TCA
2007	BIIB-9-3727 VH (aa)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFHHYYMHWVRQAPGQGL EWMGIINPSGGRTEYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGPRVSDYYMDVWGKGTTVTVSS
2008	BIIB-9-3727 VL (na)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAG AGAGACAACTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
2009	BIIB-9-3727 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ RDNWPFTFGGGTKVEIK
2010	BIIB-9-3745 VH (na)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACC GGTTACCCTATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTT GAGTGGATGGGATCGATCAACCCTAGTCGTGGTAGCACAAGCTAC GCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCC ACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAAGAGTCAGTGAC TACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCC TCA
2011	BIIB-9-3745 VH (aa)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYPMHWVRQAPGQGL EWMGSINPSRGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDGPRVSDYYMDVWGKGTTVTVSS

2012	BIIB-9-3745 VL (na)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAG AGAGACAACTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
2013	BIIB-9-3745 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ RDNWPFTFGGGTKVEIK
Anticuerpo de origen: BIIB-9-578		
2014	BIIB-9-3780 VH (na)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCG GAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGC AGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTCCTATAGTGGGAGCACCTAC TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCA GACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAGACTAT AGTGTTGACATATGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA
2015	BIIB-9-3780 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGK GLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARDKYQDYSVDIWGQGTMVTVSS
2016	BIIB-9-3780 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGAC AGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAG GCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
2017	BIIB-9-3780 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ ANFLPFTFGGGTKVEIK

2018	BIIB-9-3675 VH (na)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCG GAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGC AGTACGAGTTACTACTGGGTGTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCACTGCGAGTGGGAGCACCTAC TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCA GACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATAAGTACCAAGACTAT TCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
2019	BIIB-9-3675 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSYYWVWIRQPPGK GLEWIGSITASGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMVTVSS
2020	BIIB-9-3675 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGAC AGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAG GCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
2021	BIIB-9-3675 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ ANFLPFTFGGGTKVEIK
2022	BIIB-9-3681 VH (na)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCG GAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGC AGTGGGAGTTACTACTGGAATTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCCAGCCTAGTGGGAGCACCTAC TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCA GACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAGACTAT TCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
2023	BIIB-9-3681 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYYWNWIRQPPGK GLEWIGSIQPSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMVTVSS

2024	BIIB-9-3681 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGAC AGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAG GCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
2025	BIIB-9-3681 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ ANFLPFTFGGGTKVEIK
2026	BIIB-9-3684 VH (na)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCG GAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGC AGTGTTAGTTACTACTGGAATTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCACTTATAGTGGGAGCACCCAG TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCA GACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAGACTAT TCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
2027	BIIB-9-3684 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSVSYYWNWIRQPPGK GLEWIGSITYSGSTQYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMVTVSS
2028	BIIB-9-3684 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGAC AGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAG GCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
2029	BIIB-9-3684 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ ANFLPFTFGGGTKVEIK

2030	BIIB-9-3698 VH (na)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCG GAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCGCT AGTAGTAGTTACTACTGGTCGTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCCGGGGTAGTGGGAGCACCTAC TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCA GACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAGACTAT TCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
2031	BIIB-9-3698 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASSSYYWSWIRQPPGK GLEWIGSIRGSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMVTVSS
2032	BIIB-9-3698 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGAC AGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAG GCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
2033	BIIB-9-3698 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ ANFLPFTFGGGTKVEIK
2034	BIIB-9-3704 VH (na)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCA CAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGC AGTGGTGCGTACGCGTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAG GGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACCAGGGGAAGACCTAC TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACG TCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCA GACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAGACTAT TCATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
2035	BIIB-9-3704 VH (aa)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGAYAWSWIRQHPGK GLEWIGYIYYQGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMVTVSS

2036	BIIB-9-3704 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGAC AGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAG GCAAATTTCCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
2037	BIIB-9-3704 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ ANFLPFTFGGGTKVEIK

(aa) =secuencia de aminoácidos; (nt) = secuencia de nucleótidos

TABLA 7. CDRs de anticuerpos hija del ejemplo 14

Anticuerpo	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
Anticuerpo de origen: BIIB-9-484						
BIIB-9-3595	2038	2064	2090	2116	2142	2168
BIIB-9-3601	2039	2065	2091	2117	2143	2169
BIIB-9-3604	2040	2066	2092	2118	2144	2170
BIIB-9-3617	2041	2067	2093	2119	2145	2171
BIIB-9-3618	2042	2068	2094	2120	2146	2172
BIIB-9-3621	2043	2069	2095	2121	2147	2173
BIIB-9-3647	2044	2070	2096	2122	2148	2174
BIIB-9-3649	2045	2071	2097	2123	2149	2175
BIIB-9-3650	2046	2072	2098	2124	2150	2176
BIIB-9-3654	2047	2073	2099	2125	2151	2177
Anticuerpo de origen: BIIB-9-1336						
BIIB-9-3753	2048	2074	2100	2126	2152	2178
BIIB-9-3754	2049	2075	2101	2127	2153	2179
BIIB-9-3756	2050	2076	2102	2128	2154	2180
BIIB-9-3764	2051	2077	2103	2129	2155	2181
BIIB-9-3766	2052	2078	2104	2130	2156	2182
Anticuerpo de origen: BIIB-9-619						
BIIB-9-3707	2053	2079	2105	2131	2157	2183
BIIB-9-3709	2054	2080	2106	2132	2158	2184
BIIB-9-3720	2055	2081	2107	2133	2159	2185
BIIB-9-3727	2056	2082	2108	2134	2160	2185
BIIB-9-3745	2057	2083	2109	2135	2161	2187

Anticuerpo	**VH-CDR1**	**VH-CDR2**	**VH-CDR3**	**VL-CDR1**	**VL-CDR2**	**VL-CDR3**
Anticuerpo de origen: BIIB-9-578						
BIIB-9-3780	2058	2084	2110	2136	2162	2188
BIIB-9-3675	2059	2085	2111	2137	2163	2189
BIIB-9-3681	2060	2086	2112	2138	2164	2190
BIIB-9-3684	2061	2087	2113	2139	2164	2191
BIIB-9-3698	2062	2088	2114	2140	2166	2192
BIIB-9-3704	2063	2089	2115	2141	2167	2193