MOLÉCULAS DE ANTICUERPO QUE SE UNEN A CD73 Y USOS DE LAS MISMAS

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de los Estados Unidos de América con Nro. de Acta 62/523.481 presentada el 22 de junio de 2017 y de la solicitud de los Estados Unidos de América con Nro. de Acta 62/636.510 presentada el 28 de febrero de 2018, cuyos contenidos se incorporan como referencia en la presente en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias que ha sido presentado en de manera electrónica en formato ASCII y se incorpora como referencia en la presente en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 15 de junio de 2018 se denomina N2067-7123WO_SL.txt y tiene un tamaño de 497.959 bites.

FUNDAMENTO

El grupo 73 de diferenciación (CD73), también conocido como ecto-5'-nucleotidasa (ecto-5'NT), es una enzima de superficie celular unida a glucosil-fosfatidilinositol (GPI) que se encuentra en la mayoría de los tejidos y particularmente expresada en células endoteliales y subconjuntos de células hematopoyéticas (Resta et al., Immunol Rev161: 95-109 (1998) y Colgan et al., Prinergic Signal 2: 351-60 (2006)). CD73 cataliza la conversión de adenosín monofosfato (AMP) a adenosina. La adenosina es una molécula de señalización que media sus efectos biológicos a través de varios receptores, que incluyen los receptores de adenosina A1, A2A, A2B y A3. El receptor A2A ha recibido una atención especial debido a su amplia expresión en las células inmunes. La adenosina tiene efectos pleiotrópicos en el microambiente tumoral, incluyendo la expansión de las células T reguladoras (Tregs), la inhibición de las respuestas de células T efectoras (Teff) mediadas por interferón (IFN)-γ y la expansión de las células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs). Véase, por por ejemplo, Allard B, *et al.*, *Curr Opin Pharmacol* 29: 7-16 (2016) y Allard D, *et al.*, *Immunotherapy* 8:145-163 (2016).

CD73 también se expresa en células cancerígenas, que incluyen cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, leucemia, glioma, glioblastoma, melanoma, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, cáncer de próstata y cáncer

de mama (Jin, *Cancer Res* 70: 2245-55 (2010)) y Stagg *et al.*, PNAS 107: 1547-52 (2010); Zhang *et al.*, Cancer Res 70: 6407-11 (2010)). Se reportó que una alta expresión de CD73 se correlaciona con el pobre resultado en diversos tratamientos contra el cáncer, tales como cánceres de pulmón, melanoma, mama triple negativo, cabeza y cuello escamoso y colorrectal. Véase, por ejemplo, Allard B. *et al., Expert Opin Ther Targets* 18: 863-881 (2014); Leclerc BG. *et al*., *Clin Cancer Res* 22: 158-166 (2016); Ren ZH, *et al.*, *Oncotarget* 7:61690-61702 (2016); Ren ZH, *et al. Oncol Lett* 12: 556-562 (2016); y Turcotte M, *et al.*, *Cancer Res* 75: 4494-4503 (2015).

Dada la necesidad continua de estrategias mejoradas para actuar contra enfermedades como el cáncer, nuevas composiciones y métodos para regular la actividad de CD73 y los agentes terapéuticos relacionados son altamente deseables.

SINTESIS

En la presente se describen moléculas de anticuerpo que se unen a CD73 (Grupo 73 de Diferenciación) con alta afinidad y especificidad. También se proporcionan moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de anticuerpo, vectores de expresión, células hospederas y métodos para fabricar las moléculas de anticuerpo. También se proporcionan inmunoconjugados, moléculas de anticuerpo multi o biespecíficos y composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas de anticuerpo. Las moléculas de anticuerpo anti-CD73 descritas en este documento pueden usarse (solas o en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas) para tratar, prevenir y/o diagnosticar trastornos, que incluyen trastornos inmunes y cáncer. Así, se describen en la presente composiciones y métodos para tratar y/o diagnosticar diversos trastornos, que incluyen cáncer y trastornos inmunes, que usan las moléculas de anticuerpo anti-CD73.

Por consiguiente, en ciertos aspectos, esta descripción proporciona una molécula de anticuerpo (por por ejemplo, una molécula de anticuerpo aislada o recombinante) que tiene una o más (por por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o más, por por ejemplo, todas) de las siguientes propiedades:

(i) se une a CD73, por ejemplo, CD73 humano, con alta afinidad, por ejemplo, con una constante de disociación (K_D) de menos de 100 nM aproximadamente, por ejemplo, menos de 10 nM, 1 nM, 0,1 nM o 0,01 nM aproximadamente, por

ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando Octet;

(ii) se une a CD73 humano soluble o a CD73 humano unida a membrana, o a ambas;

(iii) se une sustancialmente a una CD73 de primate no humana, por ejemplo, CD73 cinomolgus, con una constante de disociación (K_D) de menos de 100 nM aproximadamente, por ejemplo, menos de 10 nM, 1 nM, 0,1 nM o 0,01 nM aproximadamente, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando Octet;

(iv) no se une a CD73 de ratón, por ejemplo, como se determina usando Octet, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1;

(v) inhibe o reduce la actividad enzimática de CD73 (por ejemplo, CD73 humano soluble o CD73 humano unida a membrana), por ejemplo, inhibe o reduce la conversión de adenosín monofosfato (AMP) mediada por CD73 humano a adenosina, por ejemplo, como se mide por un método descrito en este documento, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como un anticuerpo bivalente en un ensayo de fosato de verde de malaquita (MG) o un ensayo de CellTiter Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1;

(vi) aumenta la proliferación de células T estimuladas con anti-CD3/anti-CD28, por ejemplo, células T CD4+, en presencia de adenosín monofosfato (AMP), por ejemplo, como se mide por un método descrito en la presente, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se ensaya como anticuerpo bivalente en un ensayo de proliferación celular CellTrace Violet (CTV), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1;

(vii) aumenta la internalización de CD73 humano en una célula cuando se une a CD73 humano expresado en la superficie celular, por ejemplo, aumenta la internalización de CD73 humano en una célula al menos 1,2 veces, 1,3 veces, 1,4 veces, 1,5 veces, 2 veces, 2,5 veces, 3 veces, 3,5 veces, 4 veces, 4,5 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 15 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces o 100 veces.

(viii) se une a un epítopo en CD73, por ejemplo, el epítopo igual o similar al epítopo reconocido por una molécula de anticuerpo descrita aquí, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73 humano como se describe en la presente, por ejemplo, una molécula de anticuerpo de la Tabla 1;

(ix) se une al mismo epitopo (o sutancialmente el mismo) o un epítopo traslapante (sustencialmente traslapante) con una segunda molécula de anticuerpo a CD73 en donde la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en la presente, por ejemplo, una molécula de anticuerpo mostrada en la Tabla 1;

(x) inhibe, por ejemplo, inhibe competitivamente, la unión de una segunda molécula de anticuerpo a CD73 en donde la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en la presente,por ejemplo, una molécula de anticuerpo mostrada en la Tabla 1;

(xi) muestra la misma o similar afinidad de unión o especificidad, o ambas, que una molécula de anticuerpo descrita en la Tabla 1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada y región variable de la cadena ligera mostradas en la Tabla 1;

(xii) se une al dominio de extremo N-terminal de CD73 humano;

(xiii) se une al bucle A y/o bucle B de la CD73 humano;

(xiv) reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio a una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) cuando se une a la misma, en donde la una o más regiones se seleccionan del grupo que consta de los residuos 158-172, los residuos 206-215, los residuos 368-387, y los residuos 87-104 de la SEQ ID Nº: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio;

(xv) cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que

consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171), induce un cambio conformacional en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105;

(xvi) se pone en contacto, por ejemplo, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105;

(xvii) se pone en contacto, por ejemplo, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105;

(xviii) se pone en contacto, por ejemplo, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 368-387 de las SEQ ID NO: 105 o 106;

(xix) se pone en contacto, por ejemplo, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 105;

(xx) se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73, en donde cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero de CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero de CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño;

(xxi) se une preferencialmente a una conformación abierta, por ejemplo, una conformación catalíticamente inactiva, de CD73 sobre una conformación cerrada, por ejemplo, una conformación catalíticamente activa, de CD73, por ejemplo, no se une o se une a la conformación cerrada, por ejemplo, la conformación catalíticamente activa de CD73 con menor afinidad, por ejemplo, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de afinidad menor que cuando la molécula de anticuerpo se une a la conformación abierta, por ejemplo, la conformación catalíticamente inactiva, de CD73;

(xxii) bloquea CD73 humano en una conformación abierta catalíticamente inactiva;

(xxiii) evita o reduce la conversión de CD73 humano de una conformación abierta catalíticamente inactiva a una conformación cerrada catalíticamente activa, por ejemplo, reduce la conversión al menos en 1,5 veces, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces o 100 veces;

(xxiv) tiene una o más propiedades biológicas de una molécula de anticuerpo descrita en la presente, por ejemplo, una molécula de anticuerpo mostrada en la Tabla 1;

(xxv) tiene una o más propiedades farmacocinéticas de una molécula de anticuerpo descrita en la presente, por ejemplo, una molécula de anticuerpo mostrada en la Tabla 1; o

(xxvi) modula (por ejemplo, inhibe) una o más actividades de CD73, por ejemplo, da como resultado uno o más de: inhibir o reducir la actividad enzimática de CD73; inhibir o reducir la conversión de adenosín monofosfato (AMP) a adenosina; aumentar la proliferación de células T estimuladas con anti-CD3/anti-CD28, por ejemplo, células T CD4+, en presencia de adenosín monofosfato (AMP); inhibir la proliferación de células T reguladoras; aumentar las respuestas de células T efectoras; y/o inhibir la migración, infiltración o expansión de células supresoras derivadas mieloides.

En un aspecto, se describe en la presente una molécula de anticuerpo que une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73, en donde cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero de CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero de CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño. En una modalidad, el primer o segundo monómero de CD73 comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105. En una modalidad, el primer o segundo monómero de CD73 consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171.

En un aspecto, se divulga en la presente una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpo que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho

dímero consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73, cada monomero comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad una comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, o 40% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en donde cada uno de dichos complejos consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía de exclusión por tamaño y el valor porcentual se obtiene determinando la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo con respecto a la cantidad total de unión de moléculas de anticuerpo a CD73 (excluyendo las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2. En una modalidad, se divulga aquí una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpo que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73, comprendiendo cada monómero la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), donde cuando las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprenden cada una el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35% o 40% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, donde cada uno de dichos complejos consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide usando una cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) ensayo que comprende los siguientes pasos:

(i) incubar una muestra que contiene una cantidad equimolar de la molécula de anticuerpo bivalente y el monómero de CD73 durante la noche a 4ºC;

(ii) pasar la muestra a través de una columna SEC (por ejemplo, una columna Shodex Protein KW-803 (8 x 300 mm ID)) a temperatura ambiente en un tampón que contiene 90% de 2x PBS y 10% de isopropanol en volumen; y

(iii) analizar los picos de SEC para obtener los valores porcentuales relativos de las especies de anticuerpo CD73 distinguibles determinando la cantidad de moléculas de

anticuerpo en el complejo con respecto a la cantidad total de moléculas de anticuerpo que se unen a CD73 (excluyendo las moléculas de anticuerpo no unidas).

En un aspecto, se divulga en la presente una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpo que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73, cada monomero comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad una comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en donde cada uno de dichos complejos consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía de exclusión por tamaño y el valor porcentual se obtiene determinando la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo con respecto a la cantidad total de unión de moléculas de anticuerpo a CD73 (excluyendo las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2. En una modalidad, se divulga aquí una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpo que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73, comprendiendo cada monómero la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), donde cuando las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprenden cada una el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 70%, 75% o 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, donde cada uno de dichos complejos consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide usando una cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) ensayo que comprende los siguientes pasos:

(i) incubar una muestra que contiene una cantidad equimolar de la molécula de anticuerpo bivalente y el monómero de CD73 durante la noche a 4ºC;

(ii) pasar la muestra a través de una columna SEC (por ejemplo, una columna Shodex Protein KW-803 (8 x 300 mm ID)) a temperatura ambiente en un tampón que contiene 90% de 2x PBS y 10% de isopropanol en volumen; y

(iii) analizar los picos de SEC para obtener los valores porcentuales relativos de las especies de anticuerpo CD73 distinguibles determinando la cantidad de moléculas de anticuerpo en el complejo con respecto a la cantidad total de moléculas de anticuerpo que se unen a CD73 (excluyendo las moléculas de anticuerpo no unidas).

En un aspecto, se divulga en la presente una pluralidad de moléculas de anticuerpo que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73, cada monomero comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad una comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, como máximo 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en donde cada uno de dichos complejos comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía de exclusión por tamaño y el valor porcentual se obtiene determinando la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo con respecto a la cantidad total de unión de moléculas de anticuerpo a CD73 (excluyendo las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2. En una modalidad, se divulga en la presente una pluralidad de moléculas de anticuerpo que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73, cada monomero comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, como máximo 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en donde cada uno de dichos complejos comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros CD73, por ejemplo, cuando se mide

utilizando de un ensayo cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) que comprende las siguientes etapas:

(i) incubar una muestra que contiene una cantidad equimolar de la molécula de anticuerpo bivalente y el monómero de CD73 durante la noche a 4ºC;

(ii) pasar la muestra a través de una columna SEC (por ejemplo, una columna Shodex Protein KW-803 (8 x 300 mm ID)) a temperatura ambiente en un tampón que contiene 90% de 2x PBS y 10% de isopropanol en volumen; y

(iii) analizar los picos de SEC para obtener los valores porcentuales relativos de las especies de anticuerpo CD73 distinguibles determinando la cantidad de moléculas de anticuerpo en el complejo con respecto a la cantidad total de moléculas de anticuerpo que se unen a CD73 (excluyendo las moléculas de anticuerpo no unidas).

En un aspecto, se divulga en la presente una pluralidad de moléculas de anticuerpo que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73, cada monomero comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad una comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, como máximo 20%, 25%, o 30% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en donde cada uno de dichos complejos comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía de exclusión por tamaño y el valor porcentual se obtiene determinando la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo con respecto a la cantidad total de unión de moléculas de anticuerpo a CD73 (excluyendo las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2. En una modalidad, se divulga en la presente una pluralidad de moléculas de anticuerpo que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73, cada monomero comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad una comprende el mismo primer dominio de unión

a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, como máximo 20%, 25%, o 30% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en donde cada uno de dichos complejos comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando de un ensayo cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) que comprende las siguientes etapas:

(i) incubar una muestra que contiene una cantidad equimolar de la molécula de anticuerpo bivalente y el monómero de CD73 durante la noche a 4ºC;

(ii) pasar la muestra a través de una columna SEC (por ejemplo, una columna Shodex Protein KW-803 (8 x 300 mm ID)) a temperatura ambiente en un tampón que contiene 90% de 2x PBS y 10% de isopropanol en volumen; y

(iii) analizar los picos de SEC para obtener los valores porcentuales relativos de las especies de anticuerpo CD73 distinguibles determinando la cantidad de moléculas de anticuerpo en el complejo con respecto a la cantidad total de moléculas de anticuerpo que se unen a CD73 (excluyendo las moléculas de anticuerpo no unidas).

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo se une a CD73 humano, la molécula de anticuerpo se une preferencialmente a una conformación abierta, por ejemplo, una conformación catalíticamente inactiva, de CD73 sobre una conformación cerrada, por ejemplo, una conformación catalíticamente activa, de CD73, por ejemplo, no se une o se une a la conformación cerrada, por ejemplo, la conformación catalíticamente activa de CD73 con menor afinidad, por ejemplo, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de afinidad menor que cuando la molécula de anticuerpo se une a la conformación abierta, por ejemplo, la conformación catalíticamente inactiva, de CD73.

En un aspecto, se describe en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo previene o reduce la conversión de CD73 humano de una conformación abierta catalíticamente inactiva a una conformación cerrada catalíticamente activa, por ejemplo, reduce la conversión en al menos 1,5 veces, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces o 100 veces, en comparación con la conversión en ausencia de la molécula de anticuerpo.

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID Nº: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) cuando está unida a la misma, en donde la una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, residuos 206-215, residuos 368-387, y residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio conducida durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente.

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID Nº: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en el o los residuos X_C seleccionados de la región Central C (residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105) en mayor medida que en los residuos X_A seleccionados de la región Central A (residuos 158-172 de la SEQ ID Nº: 105), residuos X_B seleccionados de la región Central B (residuos 206-215 de la SEQ ID Nº: 105), o residuos X_D seleccionados de la región Central D (residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105), por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio realizada durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente, en donde:

XC es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 o 20,

X_A es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14,

X_B es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, y

X_D es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en 20 residuos seleccionados de la región Central C en mayor medida que:

(i) 14 residuos seleccionados de la región Central A,

(ii) 10 residuos seleccionados de la región Central B, o

(iii) 13 residuos seleccionados de la región Central D,

por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio conducida durante 1 minuto a intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región Central C en mayor medida que en la región Central A. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región Central C en mayor medida que región Central B. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central C en mayor medida que en la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central C a mayor extensión que en la región Central A y la región Central B. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central C en mayor medida que en la región Central A y la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central C en mayor medida que en la región Central B y la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio hidrógeno-deuterio promedio en la región C promedio en mayor medida que en la región Central A, la región Central B y la región Central D.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171),

reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en 15 residuos seleccionados de la región Central C en mayor medida que en:

(i) 10 residuos seleccionados de la región Central A,

(ii) 8 residuos seleccionados de la región Central B, o

(iii) 10 residuos seleccionados de la región Central D,

por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio conducida durante 1 minuto a intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región Central C en mayor medida que en la región Central A. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región Central C en mayor medida que región Central B. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central C en mayor medida que en la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central C a mayor extensión que en la región Central A y la región Central B. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central C en mayor medida que en la región Central A y la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central C en mayor medida que en la región Central B y la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio hidrógeno-deuterio promedio en la región C promedio en mayor medida que en la región Central A, la región Central B y la región Central D.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en 10 residuos seleccionados de la región Central C en mayor medida que en:

(i) 7 residuos seleccionados de la región Central A,

(ii) 5 residuos seleccionados de la región Central B, o

(iii) 7 residuos seleccionados de la región Central D,

por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio conducida durante 1 minuto a intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región Central C en mayor medida que en la región Central A. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región Central C en mayor medida que región Central B. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central C en mayor medida que en la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central C a mayor extensión que en la región Central A y la región Central B. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central C en mayor medida que en la región Central A y la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central C en mayor medida que en la región Central B y la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio hidrógeno-deuterio promedio en la región C promedio en mayor medida que en la región Central A, la región Central B y la región Central D.

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID Nº: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 en mayor medida que en los residuos 158-172, residuos 206-215, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio, llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (p. por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente. En una

modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 158-172 de la SEQ ID Nº: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 206-215 de la SEQ ID Nº: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 297-309 de la SEQ ID Nº: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105 y los residuos 206-215 de la SEQ ID Nº: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de la SEQ ID Nº: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de la SEQ ID Nº: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105, los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de la SEQ ID Nº: 105.

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID Nº: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en el residuo X_A seleccionado de la región Central A (residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105) en mayor medida que en el residuo X_B seleccionado de la región Central B (residuos 206-215 de la SEQ ID Nº: 105), residuo X_C seleccionados de la región Central C (residuos 368-387 de la SEQ ID Nº: 105), o residuos X_D seleccionados de la región Central D (residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105), por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-

deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio realizada durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente, en donde:

X_A es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14,

X_B es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, y

XC es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 o 20, y

X_D es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en 14 residuos seleccionados de la región Central A en mayor medida que en:

(i) 10 residuos seleccionados de la región Central B,

(ii) 20 residuos seleccionados de la región Central C, o

(iii) 13 residuos seleccionados de la región Central D,

por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio conducida durante 1 minuto a intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región Central A en mayor medida que en la región Central B. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región Central A en mayor medida que región Central C. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central A en mayor medida que en la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central A en mayor medida que en la región Central B y la región Central C. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central A en mayor medida que en la región Central B y la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central A en mayor medida que

en la región Central C y la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio hidrógeno-deuterio promedio en la región A promedio en mayor medida que en la región Central B, la región Central C y la región Central D.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en 10 residuos seleccionados de la región Central A en mayor medida que en:

(i) 8 residuos seleccionados de la región Central B,

(ii) 15 residuos seleccionados de la región Central C, o

(iii) 10 residuos seleccionados a partir de la región Central D, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio conducida durante 1 minuto a intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región Central A en mayor medida que en la región Central B. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región Central A en mayor medida que región Central C. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central A en mayor medida que en la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central A a mayor extensión que en la región Central B y la región Central C. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central A en mayor medida que en la región Central B y la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central A en mayor medida que en la región Central C y la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio hidrógeno-deuterio promedio en la región A promedio en mayor medida que en la región Central B, la región Central C y la región Central D.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en 7 residuos seleccionados de la región Central A en mayor medida que en:

(i) 5 residuos seleccionados de la región Central B,

(ii) 10 residuos seleccionados de la región Central C, o

(iii) 7 residuos seleccionados de la región Central D,

por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio conducida durante 1 minuto a intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región Central A en mayor medida que en la región Central B. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región Central A en mayor medida que región Central C. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central A en mayor medida que en la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central A a mayor extensión que en la región Central B y la región Central C. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central A en mayor medida que en la región Central B y la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región Central A en mayor medida que en la región Central C y la región Central D. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio hidrógeno-deuterio promedio en la región A promedio en mayor medida que en la región Central B, la región Central C y la región Central D.

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID Nº: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171), reduce el

intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105 en mayor medida que en los residuos 206-215 de la SEQ ID NO:105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO:105, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio, llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 158-172 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 206-215 de la SEQ ID Nº: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 158-172 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 368-387 de la SEQ ID Nº: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 158-172 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 297-309 de la SEQ ID Nº: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 158-172 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105 y los residuos 368-387 de la SEQ ID Nº: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 158-172 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de la SEQ ID Nº: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 158-172 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de la SEQ ID Nº: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 158-172 de la SEQ ID Nº: 105 en mayor medida que en los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105, los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de la SEQ ID Nº: 105.

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID Nº: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la

secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171) cuando está unida a la misma, en donde la una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, los residuos 206-215, los residuos 368-387, y residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 105, en donde la región que tiene la mayor reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio entre una o más regiones no son los residuos 206-215 de la SEQ ID Nº: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio, llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente.

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID Nº: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio de más de, por ejemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO. :105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH. 7-8 (por ejemplo, PH 7,5) y temperatura ambiente.

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID Nº: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio de menos de, por ejemplo, 0,05, 0,04, 0,03 o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de la SEQ ID NO. :105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de

masas de hidrógeno deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH. 7-8 (por ejemplo, PH 7,5) y temperatura ambiente.

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo se pone en contacto, por ejemplo, directa o indirectamente, con al menos con uno, dos, tres o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105. En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo se pone en contacto, por ejemplo, directa o indirectamente, con al menos con uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105. En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo se pone en contacto, por ejemplo, directa o indirectamente, con al menos con uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 o 106. En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo se pone en contacto, por ejemplo, directa o indirectamente, con al menos con uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 105.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo se une a al menos uno, dos, tres o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105. En una modalidad, la molécula de anticuerpo se une a al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105.

Alternativamente, o en combinación con una realización descripta en la presente, la molécula de anticuerpo reduce la etiqueta de masa en tándem (TMT) en el residuo K136 (numerado de acuerdo con SEQ ID NO: 105) de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 cuando está unido a la misma, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando el etiquetado de isótopos TMT, por ejemplo, usando los métodos descritos en el Ejemplo 9, por ejemplo, usando etiquetado de isótopos TMT llevado a cabo durante 30 segundos, opcionalmente donde la molécula de anticuerpo además reduce el etiquetado TMT en uno o más de los residuos K133, K162, K179, K206, K214, K285, K291 y K341 (numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105) de la proteína, por ejemplo, en uno o más de los residuos K162, K206, K214, K285, K291 y K341 (numerados de acuerdo con SEQ ID

NO: 105) de la proteína. En una realización, la molécula de anticuerpo aumenta el etiquetado TMT en uno o ambos residuos K262 y K274 (numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105) de la proteína cuando está unido a la misma, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante el etiquetado de isótopos TMT, por ejemplo, usando los métodos descritos en el Ejemplo 9, por ejemplo, usando etiquetado de isótopos TMT llevado a cabo durante 30 segundos. En una realización, la molécula de anticuerpo reduce el etiquetado de masa en tándem (TMT) en los residuos K206 y K214 (numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105) de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 cuando está unido a la misma, donde la reducción en el residuo K214 no es menor que 90, 80, 70, 60, o 50% de la reducción en el residuo K206, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante el etiquetado de isótopos TMT, por ejemplo, usando los métodos descritos en el Ejemplo 9, por ejemplo, en el que la reducción en el residuo K214 no es menor que 90, 80, 70, 60, o 50% de la reducción en el residuo K206 usando etiquetado de isótopos TMT se lleva a cabo durante un tiempo de etiquetado de 30 segundos, por ejemplo, en el que la reducción en el residuo K214 no es menos de 90, 80, 70, 60, 50, 40, o 30% de la reducción en el residuo K206 usando etiquetado de isótopos TMT que se lleva a cabo durante un tiempo de etiquetado de 300 segundos. En una realización, la molécula de anticuerpo reduce la etiqueta de masa en tándem (TMT) en el residuo K162 (numerado de acuerdo con SEQ ID NO: 105) de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 cuando se une a la misma, cuando la molécula de anticuerpo se prueba utilizando el etiquetado TMT de isótopo llevado a cabo por el tiempo de etiquetado 30 segundos, en el que:

(i) la molécula de anticuerpo no reduce etiquetado TMT en el residuo K162 cuando se prueba utilizando el etiquetado TMT de isótopo llevado a cabo durante un tiempo de etiquetado de 300 segundos, o

(ii) la molécula de anticuerpo reduce el etiquetado TMT en el residuo K162 cuando se prueba utilizando el etiquetado TMT de isótopo llevado a cabo durante un tiempo de etiquetado de 300 segundos, en el que la reducción en el residuo K162 bajo 300 segundos

tiempo etiquetado no es más que 20, 30, 40, o 50% de la reducción en el residuo K162 bajo tiempo de etiquetado de 30 segundos,

por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente, por ejemplo, usando los métodos descritos en el Ejemplo 9.

Alternativamente, o en combinación con una realización descrita en el presente documento, la molécula de anticuerpo se une a uno o más residuos de CD73, por ejemplo, a través de una interacción electrostática y / o un enlace de hidrógeno, en el que uno o más residuos se seleccionan del grupo que consiste en los residuos de Y110, K136, L132, L 157, K162, S155, y T209, numerados de acuerdo con la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, como se mide usando análisis de la estructura cristalina, por ejemplo, usando los métodos descritos en el ejemplo 8. En una realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en el que la molécula de anticuerpo tiene una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o todas) de las siguientes propiedades:

(i) la molécula de anticuerpo (por ejemplo, la región variable de cadena pesada, por ejemplo, R54 de la región variable de cadena pesada, numerado de acuerdo con la numeración de Kabat) se une a Y110 (por ejemplo, el esqueleto de carbonilo de Y110) o K136 (por ejemplo, el esqueleto carbonilo de K136) de CD73 (numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105), por ejemplo, a través de una interacción electrostática, por ejemplo, como se mide usando análisis de la estructura cristalina, por ejemplo, usando los métodos descritos en el Ejemplo 8,

(ii) la molécula de anticuerpo (por ejemplo, la región variable de cadena pesada, por ejemplo, R31 de la región variable de cadena pesada, numerado de acuerdo con la numeración de Kabat) se une a L132 (por ejemplo, el esqueleto de carbonilo de L132) o L 157 (por ejemplo, el esqueleto carbonilo de L 157) de CD73 (numerado de acuerdo con SEQ ID NO: 105), por ejemplo, a través de una interacción electrostática, por ejemplo, como se mide usando análisis de la estructura cristalina, por ejemplo, usando los métodos descritos en el Ejemplo 8,

(iii) la molécula de anticuerpo (por ejemplo, la región variable de cadena pesada, por ejemplo, S99 (por ejemplo, el esqueleto de carbonilo de S99), R31 (por ejemplo, el esqueleto de carbonilo de R31), o E95 (por ejemplo, la cadena lateral de E95) de la región

variable de cadena pesada, numerados de acuerdo con la numeración de Kabat) se une a K162 (por ejemplo, la cadena lateral de K162) de CD73 (numerado de acuerdo con SEQ ID NO: 105), por ejemplo, a través de una interacción electrostática, por ejemplo, como se mide usando la estructura cristalina análisis, por ejemplo, usando los métodos descritos en el Ejemplo 8,

(iv) la molécula de anticuerpo (por ejemplo, la región variable de cadena pesada, por ejemplo, E98 de la región variable de cadena pesada, numerado de acuerdo con la numeración de Kabat) se une a S155 (por ejemplo, la cadena lateral de S155) de CD73 (numerado de acuerdo con SEQ ID NO: 105), por ejemplo, a través de un enlace de hidrógeno, por ejemplo, tal como se mide utilizando el análisis de la estructura cristalina, por ejemplo, usando los métodos descritos en el Ejemplo 8, y

(v) la molécula de anticuerpo (por ejemplo, la región variable de cadena ligera, por ejemplo, W32 (por ejemplo, la cadena lateral de W32) de la región variable de cadena ligera, numerado de acuerdo con la numeración de Kabat) se une a T209 (por ejemplo, la cadena lateral de T209) de CD73 (numerado de acuerdo con SEQ ID NO: 105), por ejemplo, a través de un enlace de hidrógeno, por ejemplo, tal como se mide utilizando el análisis de la estructura cristalina, por ejemplo, usando los métodos descritos en el Ejemplo 8.

En una realización, la molécula de anticuerpo se une a una o más regiones de CD73, por ejemplo, a través de complementariedad de forma y / o una interacción de Van der Waal, en el que las una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 155-170, 136- 138, y 209-210, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, por ejemplo, como se mide usando análisis de la estructura cristalina, por ejemplo, usando los métodos descritos en el Ejemplo 8. En una realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en las que la molécula de anticuerpo tiene una o más (por ejemplo, 1, 2, o todas) de las siguientes propiedades:

(i) la molécula de anticuerpo (por ejemplo, la región variable de cadena pesada, por ejemplo, residuos 33, 50, 52, 56, 97, 98, 100, o 100a de la región variable de la cadena pesada, numerados de acuerdo con la numeración de Kabat) se une a los residuos 155-170 de CD73 (numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105), por ejemplo, a través de

complementariedad de forma y / o una interacción de Van der Waal, por ejemplo, como se mide usando análisis de la estructura cristalina, por ejemplo, usando los métodos descritos en el Ejemplo 8,

(ii) la molécula de anticuerpo (por ejemplo, la región variable de cadena pesada, por ejemplo, residuos 30 o 31 de la región variable de cadena pesada, numerados de acuerdo con la numeración de Kabat) se une a residuos136-138 de CD73 (numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105), por ejemplo, a través de complementariedad de forma y / o una interacción de Van der Waal, por ejemplo, como se mide usando análisis de la estructura cristalina, por ejemplo, usando los métodos descritos en el Ejemplo 8, y

(iii) la molécula de anticuerpo (por ejemplo, la región variable de cadena ligera, por ejemplo, residuos 30 o 32 de la región variable de cadena ligera, numerados de acuerdo con la numeración de Kabat) se une a los residuos 209-210 de CD73 (numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105), por ejemplo, medido usando el análisis de la estructura cristalina, por ejemplo, usando los métodos descritos en el Ejemplo 8.

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde la molécula de anticuerpo comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones determinantes de complementariedad (CDR) (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada y/o una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1 (por ejemplo, de las secuencias de región variable de cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en la Tabla 1, por ejemplo, el anticuerpo 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377 , 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398), o se codifica mediante una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición de Kabat (por ejemplo, como se establece en la Tabla 1). En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición de Chothia (por ejemplo, como se establece en la Tabla 1). En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición combinada basada en la definición de Kabat y definición de Chothia (por ejemplo, como se establece en la Tabla 1). En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición de IMGT (por ejemplo, como se establece en la Tabla 1). En una modalidad, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos

(por ejemplo, sustituciones conservativas de aminoácidos), en relación a la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1.

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, que comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), en donde X_1 es R, Y, o S, y X_2 es Y o N; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), en donde X_1 es A o S, X_2 es S o T, X_3 es S o T, X_4 es M, G o S, y X_5 es N, S, L, o Y; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); y/o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

En algunas modalidades, la 125

molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende:

(i) un VH que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 36 y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas); y una VL que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50 (o una secuencia

que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas);

(ii) una VH que comprende uno, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID Nº: 37 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas); y una VL que comprende uno, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas);

(iii) un VH que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 71 y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas); y una VL que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas);

(iv) un VH que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 136 y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas); y una VL que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos

VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas);

(v) un VH que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 146 y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas); y una VL que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas); o

(vi) un VH que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 154 y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas); y una VL que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, 77, 84, 142, 151 o 159, o un secuencia de aminoácidos que tiene al menos

aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 44, 77, 84, 142, 151 o 159.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 55.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46, 79, 86, 114, 116 o 117, o un secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 46, 79, 86, 114, 116 o 117.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 57.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende:

(i) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 44 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(ii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 77 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(iii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 84 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(iv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 142 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(v) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 151 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma); o

(vi) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 159 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende:

(i) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 46 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(ii) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 114 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(iii) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 79 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad

de la secuencia con la misma) y cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(iv) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 116 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(v) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 86 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(vi) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 117 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

En un aspecto, se divulga en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

En un aspecto, se describe en la presente una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, que comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), en donde X_1 es R, G o S, y X_2 es Y o R; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), en donde X_1 es G o S, X_2 es R, S o T, y X_3 es N o K; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); y/o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región 1 (VLCDR1) que determina la complementariedad de la cadena

ligera de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende:

(i) un VH que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 61, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 60 y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas); y una VL que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas);

(ii) una VH que comprende uno, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID Nº: 3 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas); y una VL que comprende uno, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas);

(iii) un VH que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2 y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones

conservadas); y una VL que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas); o

(iv) un VH que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 163, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 162 y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas); y una VL que comprende una, dos o tres de: una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, 31, 10, o 168, o un secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 66, 31, 10 o 168.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 21.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, 33, 12, 115, 113 o 112, o un secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 68, 33, 12, 115, 113 o 112.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, o una secuencia de

aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 23.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende:

(i) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 66 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(ii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 31 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(iii) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma); o

(iv) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 168 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende:

(i) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 68 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(ii) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 115 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(iii) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 33 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(iv) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 113 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(v) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 12 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

(vi) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 112 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de la secuencia con la misma) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma);

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal VH3-23 humana. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal VK3-15 humana. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región

variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal VH3-23 humana, y una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal VK3-15 humana.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal VH4-59 humana. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal VK1-12 humana. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal VH4-59 humana, y una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal VK1-12 humana.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal humana VH3-23. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de la línea germinal humana VK1-05. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de la línea germinal humana VH3-23, y una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal humana VK1-05.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal humana VH1-02. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal humana VK1-12. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una

secuencia de la línea germinal humana VH1-02, y una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal humana VK1-12.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal humana VH3-07. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal humana VK4-01. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de la línea germinal humana VH3-07, y una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal humana VK4-01.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de la línea germinal humana VH1-69. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal humana VK3-15. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de la línea germinal humana VH1-69, y una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal humana VK3-15.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal humana VH4-34. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal humana VK1-12. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia VH4-34 de la línea germinal humana, y una región variable de cadena ligera que

tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal humana VK1-12.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo con especificidad única. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 es un anticuerpo biespecífico o multiespecífico. Las cadenas pesada y ligera de la molécula de anticuerpo anti-CD73 pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo puede incluir al menos una o al menos dos cadenas pesadas completas, y al menos una o al menos dos cadenas ligeras completas) o puede incluir un fragmento de unión a antígeno (por ejemplo, un Fab, $F(ab')_2$, Fv, un fragmento Fv de cadena sencilla, un anticuerpo de dominio único, un diacuerpo (dAb), un anticuerpo bivalente, o anticuerpo biespecífico o fragmento del mismo, una variante de único dominio del mismo, o un anticuerpo camélido).

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 tiene una región constante de cadena pesada (Fc) elegida a partir de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, y IgE; particularmente, elegidas partir de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, y IgG4, más particularmente, la región constante de cadena pesada de IgG4. En algunas modalidades, la región constante de cadena pesada es IgG4 humana. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 tiene una región constante de cadena ligera elegida entre, por ejemplo, las regiones constantes de cadena ligera de kappa o lambda. En algunas modalidades, la región constante de cadena ligera es kappa (por ejemplo, kappa humana). En algunas modalidades, la región constante se altera, por ejemplo, se muta, para modificar las propiedades de la molécula de anticuerpo anti-CD73 (por ejemplo, para aumentar o disminuir una o más de: unión al receptor Fc, glicosilación de anticuerpos, el número de residuos de cisteína, función de células efectoras, o función de complemento). En algunas modalidades, la región constante de cadena pesada de una IgG4, por ejemplo, una IgG4 humana, es mutada en la posición 228 según la númeración de la UE (por ejemplo, S a P), por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas modalidades, la molecula de anticuerpo anti-CD73 comprende una IgG4 humana mutada en la posición 228 según la numeración de la UE (por ejemplo, S a P), por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3; y una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, como se

muestra en la Tabla 3. En algunas modalidades, la región constante de cadena pesada de una IgG4, por ejemplo, una IgG4 humana, es mutada en la posición 228 (por ejemplo, S a P) y posición 235 (por ejemplo, L a E) según la numeración UE, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas modalidades, las moléculas de anticuerpo anti-CD73 comprenden una IgG4 humana mutada en la posición 228 (por ejemplo, S a P) y posición 235 (por ejemplo, L a E) según la numeración UE, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3; y una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3. En todavía otra modalidad, la región constante de la cadena pesada de una IgG1, por ejemplo, una IgG1 humana, se encuentra mutada en uno o más de la posición 297 (por ejemplo, N a A), posición 265 (por ejemplo, D a A), posición 329 (por ejemplo, P a A), posición 234 *(por ejemplo,* L a A), o posición 235 (por ejemplo, L a A), todo de acuerdo a la numeración de la UE, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas modalidades, la molecula de anticuerpo anti-CD73 comprende una IgG1 humana mutada en una o más de las posiciones antes mencionadas, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3; y una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región constante de cadena pesada seleccionada de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, y una región constante de cadena ligera elegida entre las regiones constantes de cadena ligera de kappa o lambda. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consta de las SEQ ID NOs: 92-103, 119 y 120, y una región constante de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104.

En un aspecto, la invención presenta una molécula de anticuerpo que compite con un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, una molécula de anticuerpo descrita en este documento, para unirse a CD73 humano. La invención también incluye una molécula de anticuerpo que se une al mismo epítopo (o sustancialmente el mismo) o un epitópo traslapante (o sustancialmente traslapante) como un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, a CD73 humano.

En una modalidad, el anticuerpo monoclonal comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad 3 de cadena pesada (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

En ciertas modalidades, el anticuerpo monoclonal comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), en donde X_1 es R, Y, o S, y X_2 es Y o N; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), en donde X_1 es A o S, X_2 es S o T, X_3 es S o T, X_4 es M, G o S, y X_5 es N, S, L, o Y; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); y/o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región 1 (VLCDR1) que determina la complementariedad de la cadena ligera de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

En ciertas modalidades, el anticuerpo monoclonal comprende:

(i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(ii) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 72; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(iii) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de

aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(iv) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 136; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(v) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 146; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; o

(vi) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 154; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

En una modalidad, el anticuerpo monoclonal comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad 3 de cadena pesada (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

En ciertas modalidades, el anticuerpo monoclonal comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), en donde X_1 es R, G o S, y X_2 es Y o R; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), en donde X_1 es G o S, X_2 es R, S o T, y X_3 es N o K; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); y/o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región 1 (VLCDR1) que determina la complementariedad de la cadena ligera de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de

AASSLQS (SEQ ID NO: 15); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

En ciertas modalidades, el anticuerpo monoclonal comprende:

(i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 61; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 60; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(ii) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 26; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(iii) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; o

(iv) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 163; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 162; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

En un aspecto, la invención incluye una molécula de ácido nucleico que comprende una o ambas secuencias de nucleótidos que codifican las regiones variables de cadena pesada y ligera, CDR, bucles hipervariables, regiones marco de las moléculas de anticuerpo anti-CD73, tal como se describe en el presente documento. En ciertas modalidades, la secuencia de nucleótidos que codifica la molécula de anticuerpo anti-CD73 es optimizada en sus codones. Por ejemplo, la invención incluye un primer y segundo ácido nucleico que codifica las regiones variables de cadena pesada y ligera, respectivamente, de una molécula de anticuerpo anti-CD73 elegida de, por ejemplo, cualquiera de 918, 350, 356, 358, 930,

373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398, tal como se resume en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma. Por ejemplo, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos tal como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias mostradas en la Tabla 1).

En un aspecto, se divulgan los ácidos nucleicos que comprenden las secuencias de nucleótidos que codifican las regiones variables de cadena pesada y ligera y las CDR y de las moléculas de anticuerpo anti-CD73 como se describe en el presente documento. Por ejemplo, la divulgación proporciona un primer y segundo ácido nucleico que codifica regiones variables de cadena pesada y ligera, respectivamente, de una molécula de anticuerpo anti-CD73 de acuerdo con la Tabla 1 o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma. Por ejemplo, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una molécula de anticuerpo anti-CD73 según la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la secuencia de nucleótidos (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente una identidad de secuencia del 85%, 90%, 95%, o 99% a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos anteriormente mencionada).

En ciertas modalidades, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR, o bucles hipervariables, de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En ciertas modalidades, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR, o bucles hipervariables, de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de

secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En ciertas modalidades, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR, o bucles hipervariables, de las regiones variables de cadena ligera y pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En ciertas modalidades, el ácido nucleico codifica una región variable de cadena pesada, en donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO: 45, 78, 85, 143, 152, 160, 67, 32, 11 o 169, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 45, 78, 85, 143, 152, 160, 67, 32, 11, o 169.

En ciertas modalidades, el ácido nucleico codifica una cadena pesada, en donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID Nº: 47, 80, 87, 69, 34 o 13, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 47, 80, 87, 69, 34, o 13.

En ciertas modalidades, el ácido nucleico codifica una región variable de cadena ligera, en donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID Nº: 56, 144, 22 o 170, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 56, 144, 22, o 170.

En ciertas modalidades, el ácido nucleico codifica una cadena ligera, en donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID Nº: 58 o 24, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 58, o 24.

En un aspecto, esta divulgación presenta las características de las células hospederas y vectores que contienen los ácidos nucleicos descritos en la presente. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en un único vector o vectores separados presentes en la misma célula hospedera o célula hospedera separada. También se proporciona en este documento un método para producir una molécula de anticuerpo anti-C73, el método comprende

cultivar una célula huésped descrita en este documento bajo condiciones adecuadas para la expresión génica.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para proporcionar una molécula de anticuerpo descrita en la presente. El método puede incluir: proporcionar un antígeno CD73 (por ejemplo, un antígeno que comprende al menos una porción de un epítopo CD73, por ejemplo, el dominio de extremo N-terminal de un antígeno CD73); obtener una molécula de anticuerpo que se une al antígeno CD73; y evaluar si la molécula de anticuerpo se une al antígeno CD73, o evaluar la eficacia de la molécula de anticuerpo para modular, por ejemplo, estimular o inhibir, la actividad de CD73. El método puede incluir además la administración de la molécula de anticuerpo a un sujeto, por ejemplo, un ser humano o animal no humano.

En un aspecto, la divulgación proporciona composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas, que incluyen un vehículo, excipiente o estabilizador farmacéuticamente aceptable, y al menos una de las moléculas de anticuerpo anti-CD73 descritas en la presente. En una modalidad, la composición, por ejemplo, la composición farmacéutica, incluye una combinación de la molécula de anticuerpo y uno o más agentes, por ejemplo, un agente terapéutico u otra molécula de anticuerpo, tal como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo se conjuga con una etiqueta o un agente terapéutico. En algunas modalidades, las composiciones, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas, comprenden una combinación de la molécula de anticuerpo y un segundo agente, por ejemplo, un agente terapéutico, o dos o más de las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas, como se describe adicionalmente en la presente.

Las moléculas de anticuerpo anti-CD73 descritas en este documento pueden inhibir, reducir o neutralizar una o más actividades de CD73, por ejemplo, inhibir o reducir la actividad enzimática de CD73; inhibir o reducir la conversión de adenosín monofosfato (AMP) a adenosina; aumentar la proliferación de células T estimuladas con anti-CD3/anti-CD28, por ejemplo, células T CD4+, en presencia de adenosín monofosfato (AMP); inhibir la proliferación de células T reguladoras; aumentar las respuestas de células T efectoras; y/o inhibir la migración, infiltración o expansión de células supresoras derivadas de

mieloides. Por lo tanto, dichas moléculas de anticuerpo pueden usarse para tratar o prevenir trastornos donde se desea aumentar una respuesta inmune en un sujeto.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73 (por ejemplo, cada monómero comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID Nº: 105, por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171), en donde cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73, por ejemplo, cuando se ensaya usando cromatografía de exclusión por tamaño; y

(ii) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172, los residuos 206 a 215, o los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo es probada como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, la espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio se llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente.

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de

hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se da a conocer en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en el que:

(i) la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73 (por ejemplo, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño; y

(ii) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe

en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente.

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce la media intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. en una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73 (por ejemplo, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a

antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño; y

(ii) la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO : 171) cuando se une a la misma, en el que las una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, los residuos 206-215, los residuos 368-387, y los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105, donde la región que tiene la mayor reducción en el promedio de cambio de hidrógeno-deuterio entre las una o más regiones no es los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante espectrometría de masas de intercambio hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, PH 7,5) y a temperatura ambiente.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73 (por ejemplo, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño; y

(ii) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de más de, por ejemplo, 0,02,

0,03, 0,04, 0,05, o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se ensaya como una molécula bivalente de anticuerpo usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73 (por ejemplo, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño; y

(ii) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de menos de, por ejemplo, 0,05, 0,04, 0,03, o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de masas de intercambio hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73 (por ejemplo, cada

monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño; y

(ii) la molécula de anticuerpo se une a al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, y/o al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206- 215 de la SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73 (por ejemplo, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño; y

(ii) la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unido a la membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante un ensayo modificado Cell Titer Glo (CTG), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 1.

En un aspecto, se divulga en el presente documento es una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73 (por ejemplo, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID

NO: 105, por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una complementariedad de cadena pesada de la región determinante de secuencia 3 (VHCDR3) de aminoácidos de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73 (por ejemplo, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad 1 de cadena pesada (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), en donde X1 es R, Y, o S, y X2 es Y o N; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), en donde X_1 es A o S, X_2 es S o T, X_3 es S o T, X_4 es M, G, o S, y X_5 es N, S, L, o y; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad 1 de cadena ligera (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de

GASTRAT (SEQ ID NO: 49); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73 (por ejemplo, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de ácido amino VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de ácido amino VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, una secuencia de ácido amino VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2de SEQ ID NO: 136, y una secuencia de

aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR 1de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 146, y una secuencia de aminoácidos VHCDR 3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3de SEQ ID NO: 50; o

(f) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2de SEQ ID NO: 154, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73 (por ejemplo, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad 3 de cadena pesada (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73 (por ejemplo, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad 1 de cadena pesada (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), en donde X_1 es R, G, o S, y X_2 es Y o R; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), en el que X_1 es G o S, X_2 es R, S, o T, y X_3 es N o K; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad 1 de cadena ligera (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73 (por ejemplo, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se

une al segundo monómero CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, una secuencia de aminoácidos VHCDR 2de SEQ ID NO: 60, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 2, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1de SEQ ID NO: 163, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 162, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a

antígeno, al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65 %, 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía por exclusión de tamaño y el valor del porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas del anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas del anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 en mayor medida que en los residuos 158-172, en los residuos 206-215, o en los residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio realizada durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (p. por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente.

En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 en mayor medida que en los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 en mayor medida que en los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 en mayor medida que en los residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 en mayor medida que en los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105 y los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 en mayor medida que en los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105 y los residuos

297-309 de la SEQ ID NO: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 en mayor medida que en los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105. En una modalidad, la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 en mayor medida que en los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105, los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65 %, 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía por exclusión de tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se

describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio que se llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente.

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad cada comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a

antígeno, al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65 %, 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo se compone de una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía por exclusión de tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO : 171) cuando se une a la misma, en el que la única o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, los residuos 206-215, los residuos 368-387, y los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105, donde la región que tiene la mayor reducción en el promedio de cambio de hidrógeno-deuterio entre la única o más regiones no es los residuos 206-215 de SEQ ID nO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo,, PH 7,5) y a temperatura ambiente.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65 %, 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un

complejo, en el que cada uno de dicho complejo consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía por exclusión de tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con excepción de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de más de, por ejemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se ensaya como un molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, el espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65 %, 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía por exclusión de tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del

anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de menos de, por ejemplo, 0,05, 0,04, 0,03, o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65 %, 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía por exclusión de tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo se une a al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, y/o al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206- 215 de la SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consiste en un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65 %, 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía por exclusión de tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad 3 de cadena pesada (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consiste en un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% , 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide usando cromatografía de exclusión por tamaño y el valor del

porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de la complementariedad 1 de la cadena pesada (VHCDR 1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), en donde X_1 es R, Y, o S, y X_2 es Y o N; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), en donde X_1 es A o S, X_2 es S o T, X_3 es S o T, X_4 es M, G, o S, y X_5 es N, S, L, o Y; y una secuencia de aminoácidos VHCDR 3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad 1 de la cadena ligera (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); una secuencia de aminoácidos de VLCDR 2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); y una secuencia de aminoácidos de VLCDR 3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65 %, 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía por exclusión de tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del

anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR 3de SEQ ID NO: 50;

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 136, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 146, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; o

(f) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 154, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de

aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3de SEQ ID NO: 50.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65 %, 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía por exclusión de tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad de la cadena pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65 %, 70%, 75%, u 80% de las

moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía por exclusión de tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región 1 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (VHCDR 1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), en donde X_1 es R, G, o S, y X_2 es Y o R; una VHCDR2 con secuencia de aminoácidos de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), en el que X_1 es G o S, X_2 es R, S, o T, y X_3 es N o K; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR 3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de región 1 determinante de la complementariedad de la cadena ligera (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); una secuencia de aminoácidos VLCDR 2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); y una secuencia de aminoácidos de VLCDR 3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65 %, 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía por exclusión de

tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 60, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 2, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 162, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55 %, 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73, por ejemplo, cuando se mide usando la cromatografía de exclusión por tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172, los residuos 206 a 215, o los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo es probada como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio , por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente.

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de

hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55 %, 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73, por ejemplo, cuando se mide usando la cromatografía de exclusión por tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la

molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente.

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55 %, 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73, por ejemplo, cuando se mide usando la cromatografía de exclusión por tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO : 171) cuando se une a la misma, en el que la única o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, los residuos 206-215, los residuos 368-387, y los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105, donde la región que tiene la mayor reducción en el promedio de cambio de hidrógeno-deuterio entre las una o más regiones no es los residuos 206-215 de SEQ ID nO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante espectrometría de masas de intercambio hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, PH 7,5) y a temperatura ambiente.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a

antígeno, a lo sumo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55 %, 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73, por ejemplo, cuando se mide usando la cromatografía de exclusión por tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de más de, por ejemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se ensaya como una molécula bivalente de anticuerpo usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, la espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55 %, 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73, por ejemplo, cuando se mide usando la cromatografía de exclusión por tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la

determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de menos de, por ejemplo, 0,05, 0,04, 0,03, o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55 %, 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73, por ejemplo, cuando se mide usando la cromatografía de exclusión por tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo se une a al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, y/o al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206- 215 de la SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55 %, 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73, por ejemplo, cuando se mide usando la cromatografía de exclusión por tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unido a la membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55 %, 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73, por ejemplo, cuando se mide usando la cromatografía de exclusión por tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad de la cadena pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55 %, 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73, por ejemplo, cuando se mide usando la cromatografía de exclusión por tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región 1 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (VHCDR 1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), en donde X_1 es R, Y, o S, y X_2 es Y o N; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), en donde X_1 es A o S, X_2 es S o T, X_3 es S o T, X_4 es M, G, o S, y X_5 es N, S, L, o Y; y una VHCDR 3 con secuencia de aminoácidos de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región 1 determinante de la complementariedad de la cadena ligera (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); una secuencia de aminoácidos de VLCDR 2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); y una secuencia de aminoácidos de VLCDR 3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55 %, 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73, por ejemplo, cuando se mide usando la cromatografía de exclusión por tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de

aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 136, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 146, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; o

(f) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 154, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73,

cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55 %, 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73, por ejemplo, cuando se mide usando la cromatografía de exclusión por tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad de la cadena pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55 %, 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73, por ejemplo, cuando se mide usando la cromatografía de exclusión por tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la

cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de región 1 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (VHCDR 1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), en donde X_1 es R, G, o S, y X_2 es Y o R; una VHCDR2 con secuencia de aminoácidos de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), en el que X_1 es G o S, X_2 es R, S, o T, y X_3 es N o K; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR 3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de región 1 determinante de la complementariedad de la cadena ligera (VLCDR1) de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); una secuencia de aminoácidos de VLCDR 2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); y una secuencia de aminoácidos de VLCDR 3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpos que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde:

(i) cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55 %, 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en el que cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73, por ejemplo, cuando se mide usando la cromatografía de exclusión por tamaño y el valor de porcentaje se obtiene mediante la determinación de la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo respecto a la cantidad total de las moléculas del anticuerpo que se unen a CD73 (con exclusión de las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 60, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 2, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 162, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172, los residuos 206 a 215, o los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo es probada como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio , por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de

masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente; y

(ii) la Molécula de anticuerpo, inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unido a la membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado , por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1.

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que

consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unido a la membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1.

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-

deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) cuando se une a la misma, donde la única o las varias regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, residuos 206-215, residuos 368-387, y residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unido a la membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de más de, por ejemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se ensaya como un bivalente molécula de anticuerpo usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unido a la membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de menos de, por ejemplo, 0,05, 0,04, 0,03, o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio , por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unido a la membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, y/o al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206- 215 de la SEQ ID NO: 105; y

(ii) la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unido a la membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente

mediante un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en el que:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172, los residuos 206 a 215, o los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo es probada como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio , por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región secuencia de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad de la cadena pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En

una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de laregión determinante de complementariedad de la cadena pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-

309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) cuando se une a la misma, donde la única o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, residuos 206-215, residuos 368-387, y residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 105, donde la región que tiene la mayor reducción en el promedio de intercambio hidrógeno-deuterio entre la única o más regiones no son los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente, y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de

complementariedad de cadena pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de más de, por ejemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se ensaya como una molécula bivalente de anticuerpo usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de menos de, por ejemplo, 0,05, 0,04, 0,03, o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio , por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, y/o al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206- 215 de la SEQ ID NO: 105; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (VHCDR3) de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172, los residuos 206 a 215, o los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo es probada como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (VHCDR 1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), en donde X_1 es R, Y, o S, y X_2 es Y o N; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), en donde X_1 es A o S, X_2 es S o T, X_3 es S o T, X_4 es M, G, o S, y X_5 es N, S, L,

o Y; y una secuencia de aminoácidos VHCDR 3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad 1 de cadena ligera (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); una secuencia de aminoácidos VLCDR 2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); y una secuencia de aminoácidos VLCDR 3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que

consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad 1 de la cadena pesada (VHCDR 1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), en donde X_1 es R, Y, o S, y X_2 es Y o N; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), en donde X_1 es A o S, X_2 es S o T, X_3 es S o T, X_4 es M, G, o S, y X_5 es N, S, L, o Y; y una secuencia de aminoácidos VHCDR 3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad 1 de cadena ligera (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); una secuencia de aminoácidos VLCDR 2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); y una secuencia de aminoácidos VLCDR 3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 a un mayor

grado que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID Nº: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) cuando está unida a la misma, en donde la una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, residuos 206-215, residuos 368-387, y residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 105, donde la región que tiene la mayor reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio entre la una o más regiones no son los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, es una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad 1 de la cadena pesada (VHCDR 1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), en donde X_1 es R, Y, o S, y X_2 es Y o N; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), en donde X_1 es A o S, X_2 es S o T, X_3 es S o T, X_4 es M, G, o S, y X_5 es N, S, L,

o Y; y una secuencia de aminoácidos VHCDR 3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de más de, por ejemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se ensaya como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad 1 de la cadena pesada (VHCDR 1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), en donde X_1 es R, Y, o S, y X_2 es Y o N; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), en donde X_1 es A o S, X_2 es S o T, X_3 es S o T, X_4 es M, G, o S, y X_5 es N, S, L, o Y; y una secuencia de aminoácidos VHCDR 3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de

GASTRAT (SEQ ID NO: 49); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de menos de, por ejemplo, 0,05, 0,04, 0,03, o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad 1 de la cadena pesada (VHCDR 1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), en donde X_1 es R, Y, o S, y X_2 es Y o N; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), en donde X_1 es A o S, X_2 es S o T, X_3 es S o T, X_4 es M, G, o S, y X_5 es N, S, L, o Y; y una secuencia de aminoácidos VHCDR 3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en el que:

(i) la molécula de anticuerpo se une a al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, y/o al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206- 215 de la SEQ ID NO: 105; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad 1 de la cadena pesada (VHCDR 1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), en donde X_1 es R, Y, o S, y X_2 es Y o N; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), en donde X_1 es A o S, X_2 es S o T, X_3 es S o T, X_4 es M, G, o S, y X_5 es N, S, L, o Y; y una secuencia de aminoácidos VHCDR 3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (VLCDR1) de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en el que:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172, los residuos 206 a 215, o los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo es probada como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de

aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3de SEQ ID NO: 50;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 136, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3de SEQ ID NO: 50;

(e) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 146, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio

promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 136, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 146, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; o

(f) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 154, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio

en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en el que:

(i) la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID Nº: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) cuando está unida a la misma, en donde la una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, residuos 206-215, residuos 368-387, y residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 105, donde la región que tiene la mayor reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio entre la una o más regiones no son los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 136, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 146, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; o

(f) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 154, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de más de, por ejemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se ensaya como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 136, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de

aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;
(e) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 146, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; o

(f) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 154, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de menos de, por ejemplo, 0,05, 0,04, 0,03, o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio , por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada de secuencia 3 (VHCDR3) de aminoácidos de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, y/o al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206- 215 de la SEQ ID NO: 105; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 72, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 71, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 136, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(e) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 146, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; o

(f) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 137, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 154, y una secuencia de

aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172, los residuos 206 a 215, o los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo es probada como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio , por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una cadena de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en

los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio

en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) cuando se une a la misma, donde la única o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, residuos 206-215, residuos 368-387, y residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 105, donde la región que tiene la mayor reducción en el promedio de intercambio hidrógeno-deuterio entre la única o más regiones no son los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente, y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada de secuencia 3 (VHCDR3) de aminoácidos de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de más de, por ejemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se ensaya como un bivalente molécula de anticuerpo usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada de secuencia 3 (VHCDR3) de aminoácidos de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de menos de, por ejemplo, 0,05, 0,04, 0,03, o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio , por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada de secuencia 3 (VHCDR3) de aminoácidos de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, y/o al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206- 215 de la SEQ ID NO: 105; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada de secuencia 3 (VHCDR3) de aminoácidos de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172, los residuos 206 a 215, o los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo es probada como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio , por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), en donde X_1 es R, G o S, y X_2 es Y o R; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), en donde X_1 es G o S, X_2 es R, S o T, y X_3 es N o K; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región 1 (VLCDR1) que determina la complementariedad de la cadena ligera de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en el que:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado

mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), en donde X_1 es R, G o S, y X_2 es Y o R; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), en donde X_1 es G o S, X_2 es R, S o T, y X_3 es N o K; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región 1 (VLCDR1) que determina la complementariedad de la cadena ligera de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en

los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en el que:

(i) la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO : 171) cuando se une a la misma, en el que las una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, los residuos 206-215, los residuos 368-387, y los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105, donde la región que tiene la mayor reducción en el promedio de cambio de hidrógeno-deuterio entre las una o más regiones no es los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante espectrometría de masas de intercambio hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, PH 7,5) y a temperatura ambiente.

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), en donde X_1 es R, G o S, y X_2 es Y o R; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), en donde X_1 es G o S, X_2 es R, S o T, y X_3 es N o K; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región 1 (VLCDR1) que determina la complementariedad de la cadena ligera de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de más de, por ejemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se ensaya como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), en donde X_1 es R, G o S, y X_2 es Y o R; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), en donde X_1 es G o S, X_2 es R, S o T, y X_3 es N o K; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región 1 (VLCDR1) que determina la complementariedad de la cadena ligera de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de menos de, por ejemplo, 0,05, 0,04, 0,03, o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio , por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), en donde X_1 es R, G o S, y X_2 es Y o R; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), en donde X_1 es G o S, X_2 es R, S o T, y X_3 es N o K; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región 1 (VLCDR1) que determina la complementariedad de la cadena ligera de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, y/o al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206- 215 de la SEQ ID NO: 105; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), en donde X_1 es R, G o S, y X_2 es Y o R; una

secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), en donde X_1 es G o S, X_2 es R, S o T, y X_3 es N o K; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región 1 (VLCDR1) que determina la complementariedad de la cadena ligera de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en el que:

(I) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172, los residuos 206 a 215, o los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo es probada como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio , por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 60, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 2, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 162, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. en una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en el que:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio

promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 60, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 2, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 162, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en

los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 a un mayor grado que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una forma de realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105. En una realización, la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105 en un grado mayor que en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, y los residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO : 171) cuando se une a la misma, en el que las una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, los residuos 206-215, los residuos 368-387, y los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105, donde la región que tiene la mayor reducción en el promedio de cambio de hidrógeno-deuterio entre las una o más regiones no es los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante espectrometría de masas de intercambio hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-

deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, PH 7,5) y a temperatura ambiente.

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 60, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 2, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 162, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de más de, por ejemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se ensaya como un bivalente molécula de anticuerpo

usando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 60, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 2, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 162, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de menos de, por ejemplo, 0,05, 0,04, 0,03,

o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio , por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, por ejemplo, espectrometría de masas de intercambio de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7-8 (por ejemplo, pH 7,5) y a temperatura ambiente; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 60, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 2, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 162, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo se une a al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105, y/o al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206- 215 de la SEQ ID NO: 105; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 61, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 60, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16;

© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 2, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 163, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 162, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 15, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 16.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unido a la membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 1; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada de secuencia 3 (VHCDR3) de aminoácidos de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, donde:

(i) la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unido a la membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente mediante un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 1; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2AMS (SEQ ID NO: 88), en donde X_1 es R, Y, o S, y X_2 es Y o N; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de $X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 89), en donde X_1 es A o S, X_2 es S o T, X_3 es S o T, X_4 es M, G o S, y X_5 es N, S, L, o Y; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL (SEQ ID NO: 37); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad 1 (VLCDR1) de cadena ligera de RASQSVGSNLA (SEQ ID NO: 48); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de GASTRAT (SEQ ID NO: 49); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQHNAFPYT (SEQ ID NO: 50).

En un aspecto, se divula en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde:

(i) la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80% o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unida a membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 38 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 36 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de

aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50;
(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 72 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 71 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50;
© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 38 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 71 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50;
(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 137 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 136 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50;
(e) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 137 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 146 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50; o
(f) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 137 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 154 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50.

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde:

(i) la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80% o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unida a membrana, por ejemplo, cuando la

molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad 3 de cadena pesada (VHCDR3) de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde:

(i) la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80% o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unida a membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (VHCDR1) de X_1X_2YWS (SEQ ID NO: 90), en donde X_1 es R, G o S, y X_2 es Y o R; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS (SEQ ID NO: 91), en donde X_1 es G o S, X_2 es R, S o T, y X_3 es N o K; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP (SEQ ID NO: 3); y/o

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de la región 1 (VLCDR1) que determina la complementariedad de la cadena ligera de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14); una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de AASSLQS (SEQ ID NO: 15); y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de QQGNSFPRT (SEQ ID NO: 16).

En un aspecto, se divulga en el presente documento una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, en donde:

(i) la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80% o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unida a membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1; y

(ii) la molécula de anticuerpo comprende:

(a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 61 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 60 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16;
(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 4 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 26 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16;
© una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 4 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16; o
(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 163 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 162 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16.

Usos de Moléculas de Anticuerpo anti-CD73

Las moléculas de anticuerpo descritas en la presente pueden modular (por ejemplo, mejorar, estimular, aumentar, inhibir, reducir o neutralizar) una o más actividades de CD73. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo da como resultado uno o más de: inhibir o reducir la actividad enzimática de CD73; inhibir o reducir la conversión de adenosín monofosfato (AMP) a adenosina; y aumentar la proliferación de células T estimuladas con anti-CD3/anti-CD28, por ejemplo, células T CD4+, en presencia de adenosín monofosfato (AMP).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo, inhibe o reduce la actividad enzimática de CD73 (por ejemplo, CD73 humano soluble o CD73 humano unida a

membrana), por ejemplo, la conversión de adenosín monofosfato (AMP) mediada por CD73 humano a adenosina, por ejemplo, como se mide por un método descrito en este documento, por ejemplo, un ensayo de fosato de verde de malaquita (MG) o un ensayo de CellTiter Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80% o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unida a membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1. En una modalidad, la molécula de anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 60%, 70%, 80% o 90% de la actividad enzimática de CD73 humano unida a membrana, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado que comprende los siguientes pasos:

(i) incubar una valoración de la dosis de la molécula de anticuerpo (por ejemplo, 1000 ng/ml) con 20,000 células/ml de una línea celular de cáncer humano que expresa CD73 humano (por ejemplo, la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 o la línea celular de cáncer de ovario humano SKOV3) durante 240 minutos a 37° C en presencia de 100 μM de AMP;

(ii) medir la desaparición de AMP utilizando un ensayo Cell Titter Glo (CTG) modificado como se describe en el Ejemplo 1; y

(iii) calcular el porcentaje de inhibición mediado por la molécula de anticuerpo utilizando el control de tiempo cero como inhibición del 100% y sin control de anticuerpo como 0% de inhibición.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo aumenta la proliferación de células T estimuladas con anti-CD3/anti-CD28, por ejemplo, células T CD4+, en presencia de adenosín monofosfato (AMP), por ejemplo, como se mide por un método descrito en este documento, por ejemplo, un ensayo de proliferación celular CellTrace Violet (CTV), por ejemplo, un ensayo del Ejemplo 1.

En ciertos aspectos, se proporciona un método para modular (por ejemplo, estimular o inhibir) una respuesta inmune en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento (por ejemplo, una cantidad

terapéuticamente eficaz de una molécula de anticuerpo anti-CD73), sola o en combinación con uno o más agentes o procedimientos (por ejemplo, en combinación con terapias anti-tumorales, por ejemplo, quimioterapias, terapias de radiación, y/o otros agentes inmunomoduladores), tal que la respuesta inmune en el sujeto se modula. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo inhibe, estimula o neutraliza una respuesta inmune en un sujeto.

El sujeto puede ser un mamífero, por ejemplo, un mono, un primate, preferiblemente un primate superior, por ejemplo, un ser humano (por ejemplo, un paciente que padece, o está en riesgo de padecer, un trastorno descrito en la presente). En algunas modalidades, el sujeto está en necesidad de aumentar una respuesta inmune, y en algunas modalidades, el sujeto está en necesidad de inhibir una respuesta inmune. En una modalidad, el sujeto tiene, o está en riesgo de padecer un trastorno descrito en la presente, por ejemplo, un cáncer como se describe en la presente. En ciertas modalidades, el sujeto está inmunocomprometido, o está en riesgo de ser inmunocomprometido. Por ejemplo, el sujeto ha sido sometido o se está sometiendo a un tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia.

En un aspecto, se proporciona un método para estimular una respuesta inmune en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en el presente documento, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula de anticuerpo anti-CD73, sola o en combinación con uno o más agentes o procedimientos.

En un aspecto, se proporciona un método de tratar (por ejemplo, uno o más entre reducir, inhibir, o retrasar la progresión) un cáncer o un tumor en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en el presente documento, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula de anticuerpo anti-CD73, sola o en combinación con uno o más agentes o procedimientos.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con un segundo agente o procedimiento terapéutico. En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico o procedimiento es elegido entre uno o más de quimioterapia, una terapia dirigida contra el cáncer, un fármaco oncolítico, un agente citotóxico, una terapia con base inmune, una citoquina, procedimiento quirúrgico, un procedimiento de radiación, un activador de una molécula coestimuladora, un inhibidor de una molécula inhibidora,

(por ejemplo, un inhibidor del inhibidor de punto de control) una vacuna, o una terapia celular. En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico se selecciona de entre uno o más de: 1) un inhibidor de la proteína quinasa C (PKC; 2) un inhibidor de la proteína de choque térmico 90 (HSP90); 3) un inhibidor de una fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) y/o diana de la rapamicina (mTOR); 4) un inhibidor del citocromo P450 (por ejemplo, un inhibidor de CYP17 o un inhibidor de 17 alfa-hidroxilasa / C17-20 liasa); 5) un agente quelante del hierro; 6) un inhibidor de la aromatasa; 7) un inhibidor de p53, por ejemplo, un inhibidor de una interacción p53/Mdm2; 8) un inductor de apoptosis; 9) un inhibidor de la angiogénesis; 10) un inhibidor de aldosterona sintasa; 11) un inhibidor de un receptor atenuado (SMO); 12) un inhibidor del receptor de prolactina (PRLR); 13) un inhibidor de la señalización de Wnt; 14) un inhibidor de CDK4/6; 15) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2)/receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 4 (FGFR4); 16) un inhibidor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF); 17) un inhibidor de uno o más de liberación de c-KIT, histamina, Flt3 (por ejemplo, FLK2/STK1) o PKC; 18) un inhibidor de una o más de VEGFR-2 (por ejemplo, FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT o Raf quinasa C; 19) un agonista de la somatostatina y/o un inhibidor de la liberación de la hormona de crecimiento; 20) un inhibidor de la quinasa anaplásica (ALK); 21) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1R); 22) un inhibidor de la P-glucoproteína 1; 23) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR); 24) un inhibidor de la BCR-ABL quinasa; 25) un inhibidor de FGFR; 26) un inhibidor de CYP11B2; 27) un inhibidor de HDM2, por ejemplo, un inhibidor de la interacción HDM2-p53; 28) un inhibidor de una tirosina quinasa; 29) un inhibidor de c-MET; 30) un inhibidor de JAK; 31) un inhibidor de la DAC; 32) un inhibidor de la 11β-hidroxilasa; 33) un inhibidor de la IAP; 34) un inhibidor de la quinasa PIM; 35) un inhibidor de la Porcupina; 36) un inhibidor de BRAF, por ejemplo, BRAF V600E o BRAF tipo silvestre; 37) un inhibidor de HER3; 38) un inhibidor de MEK; o 39) un inhibidor de una quinasa lípida.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un inhibidor de PD-1. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-1 se selecciona del grupo que consta de PDR001, Nivolumab, Pembrolizumab, Pidilizumab, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591 y AMP-224. En algunas modalidades, el

inhibidor de PD-1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-1. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, en una dosis de 250 mg a 350 mg aproximadamente, 350 mg a 450 mg aproximadamente, o 450 mg a 550 mg aproximadamente, por ejemplo, a una dosis de 300 mg aproximadamente o 400 mg aproximadamente, por ejemplo, una vez cada tres semanas (Q3W) o una vez cada cuatro semanas (Q4W), por ejemplo, en una dosis de aproximadamente 300 mg Q3W, o a una dosis de aproximadamente 400 mg Q4W. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, mediante infusión, durante un período de 30 minutos, o un período de hasta 2 horas. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, 100 mg a 500 mg aproximadamente, 500 mg a 1000 mg aproximadamente, 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, 1500 mg a 2000 mg aproximadamente, 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, 2500 mg a 3000 mg aproximadamente, 3000 mg a 3500 mg aproximadamente, o 3500 mg a 4000 mg aproximadamente, por ejemplo, a una dosis de 6 mg aproximadamente, 20 mg aproximadamente, 60 mg aproximadamente, 200 mg aproximadamente, 600 mg aproximadamente, 1200 mg aproximadamente, 2400 mg aproximadamente, 3000 mg aproximadamente, o 3600 mg aproximadamente, por ejemplo, una vez a la semana (QW), una vez cada dos semanas (Q2W) o una vez cada cuatro semanas (Q4W), por ejemplo, Q2W. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, mediante infusión, durante un período de 30 minutos, un período de 1 hora o un período de hasta 2 horas. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 20 mg, Q2W, y la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 60 mg, Q2W, y la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 100 mg a 500 mg aproximadamente, por

ejemplo, 200 mg, Q2W, y la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 500 mg a 1000 mg aproximadamente, por ejemplo, 600 mg, Q2W, y la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, por ejemplo, 1200 mg, Q2W, y la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, por ejemplo, 2400 mg, Q2W, y la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3000 mg a 3500 mg aproximadamente, por ejemplo, 3000 mg, Q2W, y la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3500 mg a 4000 mg aproximadamente, por ejemplo, 3600 mg, Q2W, y la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un inhibidor de PD-L1. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en FAZ053, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab y BMS-936559.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un inhibidor de CTLA-4. En algunas modalidades, el inhibidor de CTLA-4 es Ipilimumab o Tremelimumab.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un inhibidor de TIM-3. En algunas modalidades, el inhibidor TIM-3 se elige entre MGB453, TSR-022 o LY3321367.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un inhibidor de LAG-3. En algunas modalidades, el inhibidor de LAG-3 se selecciona del grupo que consiste en LAG525, BMS-986016, TSR-033, MK-4280 y REGN3767.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un inhibidor de agonista GITR. En algunas modalidades, el agonista de GITR se selecciona del grupo que consiste en GWN323 (Novartis), BMS-986156 (BMS), MK-4166 o MK-1248 (Merck), TRX518 (Leap Therapeutics), INCAGN1876 (Incyte / Agenus), AMG 228 (Amgen) e INBRX-110 (Inhibrx).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con una molécula de anticuerpo multiespecífica anti-CD3. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo multiespecífica anti-CD3 es una molécula de anticuerpo biespecífica anti-CD3 x anti-CD123 (por ejemplo, XENP14045), o una molécula de anticuerpo biespecífica anti-CD3 x anti-CD20 (por ejemplo, XENP13676).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con una molécula de citocinas. En algunas modalidades, la molécula de citocinas es IL-15 en complejo con una forma soluble del receptor de IL-15 alfa (IL-15Ra).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un inhibidor de agonista STING.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un inhibidor de factor de estimulación de colonias de macrófagos (M-CSF), opcionalmente en donde el inhibidor de M-CSF es MCS110.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un inhibidor de CSF-1R, opcionalmente en donde el inhibidor de CSF-1R es BLZ945.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un inhibidor de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y/o triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un inhibidor de TGF-β.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un antagonista de adenosina A2AR. En algunas modalidades, el antagonista de adenosina A2AR se selecciona del grupo que consta de PBF509, CPI444, AZD4635, Vipadenant, GBV-2034 y AB928. En algunas modalidades, el antagonista de adenosina A2AR se selecciona del grupo que consiste en 5-bromo-2,6-di-(1H-pirazol-1-il) pirimidina-4-amina; (S)-7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6- (((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)piridin-2-il) metil)-3H- [1,2,3]triazolo [4,5-d] pirimidin-5-amina; ® -7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6- (((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)piridin-2-il) metil)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d] pirimidin-5-amina, o racemato de los mismos; 7-(5-metilfuran-2-il) -3-((6-(((tetrahidrofuran-3-il) oxi)metil)piridin-2-il) metil)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d] pirimidin-5-amina; y 6- (2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5- (4-fluorofenil) -1,2,4-triazin-3-amina. En algunas modalidades, el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, 60 mg a 100 mg aproximadamente, 100 mg a 140 mg aproximadamente, 140 mg a 180 mg aproximadamente, 180 mg. a 220 mg aproximadamente, 220 mg a 260 mg aproximadamente, 260 mg a 300 mg aproximadamente, 300 mg a 340 mg aproximadamente, 340 mg a 380 mg aproximadamente, 380 mg a 480 mg aproximadamente, 480 mg a 580 mg aproximadamente, o 580 mg a 680 mg aproximadamente, por ejemplo, a una dosis de 40 mg aproximadamente, 80 mg aproximadamente, 160 mg aproximadamente, 320 mg aproximadamente, 480 mg aproximadamente, o 620 mg aproximadamente, por ejemplo, una vez al día (QD), dos veces al día (BID), o tres veces al día (TID), por ejemplo, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, 100 mg a 500 mg aproximadamente, 500 mg a 1000 mg aproximadamente, 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, 1500 mg a 2000 mg aproximadamente, 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, 2500 mg a 3000 mg aproximadamente, 3000 mg a 3500 mg aproximadamente, o 3500 mg a 4000 mg aproximadamente, por ejemplo, a una dosis de 6 mg aproximadamente, 20 mg aproximadamente, 60 mg aproximadamente, 200 mg aproximadamente, 600 mg

aproximadamente, 1200 mg aproximadamente, 2400 mg aproximadamente, 3000 mg aproximadamente, o 3600 mg aproximadamente, por ejemplo, una vez a la semana (QW), una vez cada dos semanas (Q2W) o una vez cada cuatro semanas (Q4W), por ejemplo, Q2W. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 20 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, por ejemplo, 40 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 20 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 60 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 80 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 20 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 140 mg a 180 mg aproximadamente, por ejemplo, 160 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 20 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 60 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, por ejemplo, 40 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 60 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 60 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 80 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 60 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 140 mg a 180 mg aproximadamente, por ejemplo, 160 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73

se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 60 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 100 mg a 500 mg aproximadamente, por ejemplo, 200 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, por ejemplo, 40 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 100 mg a 500 mg aproximadamente, por ejemplo, 200 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 60 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 80 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 100 mg a 500 mg aproximadamente, por ejemplo, 200 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 140 mg a 180 mg aproximadamente, por ejemplo, 160 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 100 mg a 500 mg aproximadamente, por ejemplo, 200 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 500 mg a 1000 mg aproximadamente, por ejemplo, 600 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, por ejemplo, 40 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 500 mg a 1000 mg aproximadamente, por ejemplo, 600 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 60 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 80 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 500 mg a 1000 mg aproximadamente, por ejemplo, 600 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 140 mg a 180 mg aproximadamente,

por ejemplo, 160 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 500 mg a 1000 mg aproximadamente, por ejemplo, 600 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, por ejemplo, 1200 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, por ejemplo, 40 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, por ejemplo, 1200 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 60 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 80 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, por ejemplo, 1200 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 140 mg a 180 mg aproximadamente, por ejemplo, 160 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, por ejemplo, 1200 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, por ejemplo, 2400 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, por ejemplo, 40 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, por ejemplo, 2400 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 60 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 80 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, por ejemplo, 2400 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se

administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 140 mg a 180 mg aproximadamente, por ejemplo, 160 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, por ejemplo, 2400 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, por ejemplo, 2400 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 480 mg a 580 mg aproximadamente, por ejemplo, 480 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, por ejemplo, 2400 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 580 mg a 680 mg aproximadamente, por ejemplo, 620 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3000 mg a 3500 mg aproximadamente, por ejemplo, 3000 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3000 mg a 3500 mg aproximadamente, por ejemplo, 3000 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 480 mg a 580 mg aproximadamente, por ejemplo, 480 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3000 mg a 3500 mg aproximadamente, por ejemplo, 3000 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 580 mg a 680 mg aproximadamente, por ejemplo, 620 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3500 mg a 4000 mg aproximadamente, por ejemplo, 3600 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3500 mg a 4000 mg

aproximadamente, por ejemplo, 3600 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 480 mg a 580 mg aproximadamente, por ejemplo, 480 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3500 mg a 4000 mg aproximadamente, por ejemplo, 3600 mg, Q2W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, en una dosis de 580 mg a 680 mg aproximadamente, por ejemplo, 620 mg, BID.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un inhibidor de PD-1 y un antagonista de adenosina A2AR. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, 100 mg a 500 mg aproximadamente, 500 mg a 1000 mg aproximadamente, 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, 1500 mg a 2000 mg aproximadamente, 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, 2500 mg a 3000 mg aproximadamente, 3000 mg a 3500 mg aproximadamente, o 3500 mg a 4000 mg aproximadamente, por ejemplo, a una dosis de 6 mg aproximadamente, 20 mg aproximadamente, 60 mg aproximadamente, 200 mg aproximadamente, 600 mg aproximadamente, 1200 mg aproximadamente, 2400 mg aproximadamente, 3000 mg aproximadamente, o 3600 mg aproximadamente, por ejemplo, una vez a la semana (QW), una vez cada dos semanas (Q2W) o una vez cada cuatro semanas (Q4W), por ejemplo, Q2W. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-1. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, en una dosis de 250 mg a 350 mg aproximadamente, 350 mg a 450 mg aproximadamente, o 450 mg a 550 mg aproximadamente, por ejemplo, a una dosis de 300 mg aproximadamente o 400 mg aproximadamente, por ejemplo, una vez cada tres semanas (Q3W) o una vez cada cuatro semanas (Q4W), por ejemplo, en una dosis de aproximadamente 300 mg Q3W, o a una dosis de aproximadamente 400 mg Q4W. En algunas modalidades, el antagonista de adenosina A2A se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, 60 mg a 100 mg aproximadamente, 100 mg a 140 mg aproximadamente, 140 mg a 180 mg aproximadamente, 180 mg. a 220 mg aproximadamente, 220 mg a 260 mg aproximadamente, 260 mg a 300 mg aproximadamente, 300 mg a 340 mg

aproximadamente, 340 mg a 380 mg aproximadamente, 380 mg a 480 mg aproximadamente, 480 mg a 580 mg aproximadamente, o 580 mg a 680 mg aproximadamente, por ejemplo, a una dosis de 40 mg aproximadamente, 80 mg aproximadamente, 160 mg aproximadamente, 320 mg aproximadamente, 480 mg aproximadamente, o 620 mg aproximadamente, por ejemplo, una vez al día (QD), dos veces al día (BID), o tres veces al día (TID), por ejemplo, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 20 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, por ejemplo, 40 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 20 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 60 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 80 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 20 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 140 mg a 180 mg aproximadamente, por ejemplo, 160 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 20 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg

aproximadamente, por ejemplo, 60 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, por ejemplo, 40 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 60 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 60 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 80 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 60 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 140 mg a 180 mg aproximadamente, por ejemplo, 160 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 60 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 100 mg a 500 mg aproximadamente, por ejemplo, 200 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, por ejemplo, 40 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 100 mg a 500 mg aproximadamente, por ejemplo, 200 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se

administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 60 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 80 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 100 mg a 500 mg aproximadamente, por ejemplo, 200 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 140 mg a 180 mg aproximadamente, por ejemplo, 160 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 100 mg a 500 mg aproximadamente, por ejemplo, 200 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 500 mg a 1000 mg aproximadamente, por ejemplo, 600 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, por ejemplo, 40 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 500 mg a 1000 mg aproximadamente, por ejemplo, 600 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 60 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 80 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 500 mg a 1000 mg aproximadamente, por ejemplo, 600 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg

aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 140 mg a 180 mg aproximadamente, por ejemplo, 160 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 500 mg a 1000 mg aproximadamente, por ejemplo, 600 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, por ejemplo, 1200 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, por ejemplo, 40 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, por ejemplo, 1200 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 60 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 80 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, por ejemplo, 1200 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 140 mg a 180 mg aproximadamente, por ejemplo, 160 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, por ejemplo, 1200 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se

administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, por ejemplo, 2400 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 20 mg a 60 mg aproximadamente, por ejemplo, 40 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, por ejemplo, 2400 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 60 mg a 100 mg aproximadamente, por ejemplo, 80 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, por ejemplo, 2400 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 140 mg a 180 mg aproximadamente, por ejemplo, 160 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, por ejemplo, 2400 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, por ejemplo, 2400 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 480 mg a 580 mg aproximadamente,

por ejemplo, 480 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, por ejemplo, 2400 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 580 mg a 680 mg aproximadamente, por ejemplo, 620 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3000 mg a 3500 mg aproximadamente, por ejemplo, 3000 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3000 mg a 3500 mg aproximadamente, por ejemplo, 3000 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 480 mg a 580 mg aproximadamente, por ejemplo, 480 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3000 mg a 3500 mg aproximadamente, por ejemplo, 3000 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 580 mg a 680 mg aproximadamente, por ejemplo, 620 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3500 mg a 4000 mg aproximadamente, por ejemplo, 3600 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 300 mg a 340 mg aproximadamente, por ejemplo, 320 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73

se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3500 mg a 4000 mg aproximadamente, por ejemplo, 3600 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 480 mg a 580 mg aproximadamente, por ejemplo, 480 mg, BID. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3500 mg a 4000 mg aproximadamente, por ejemplo, 3600 mg, Q2W, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 350 mg a 450 mg aproximadamente, por ejemplo, 400 mg, Q4W, y el antagonista de adenosina A2AR se administra, por ejemplo, por vía oral, a una dosis de 580 mg a 680 mg aproximadamente, por ejemplo, 620 mg, BID.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con un inhibidor de PD-L1 y un antagonista de adenosina A2AR.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con una terapia de células T del receptor de antígeno quimérico (CAR). En algunas modalidades, la terapia de células T del CAR es CTL019.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra en combinación con uno o más agentes descritos en la Tabla 18, por ejemplo, uno o más de: 1) un inhibidor de la proteína quinasa C (PKC; 2) un inhibidor de la proteína de choque térmico 90 (HSP90); 3) un inhibidor de una fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) y/o diana de la rapamicina (mTOR); 4) un inhibidor del citocromo P450 (por ejemplo, un inhibidor de CYP17 o un inhibidor de 17 alfa-hidroxilasa / C17-20 liasa); 5) un agente quelante del hierro; 6) un inhibidor de la aromatasa; 7) un inhibidor de p53, por ejemplo, un inhibidor de una interacción p53/Mdm2; 8) un inductor de apoptosis; 9) un inhibidor de la angiogénesis; 10) un inhibidor de aldosterona sintasa; 11) un inhibidor de un receptor atenuado (SMO); 12) un inhibidor del receptor de prolactina (PRLR); 13) un inhibidor de la señalización de Wnt; 14) un inhibidor de CDK4/6; 15) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2)/receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 4 (FGFR4); 16) un inhibidor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF); 17) un inhibidor de uno o más de liberación de c-KIT, histamina, Flt3 (por ejemplo,

FLK2/STK1) o PKC; 18) un inhibidor de una o más de VEGFR-2 (por ejemplo, FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT o Raf quinasa C; 19) un agonista de la somatostatina y/o un inhibidor de la liberación de la hormona de crecimiento; 20) un inhibidor de la quinasa anaplásica (ALK); 21) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1R); 22) un inhibidor de la P-glucoproteína 1; 23) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR); 24) un inhibidor de la BCR-ABL quinasa; 25) un inhibidor de FGFR; 26) un inhibidor de CYP11B2; 27) un inhibidor de HDM2, por ejemplo, un inhibidor de la interacción HDM2-p53; 28) un inhibidor de una tirosina quinasa; 29) un inhibidor de c-MET; 30) un inhibidor de JAK; 31) un inhibidor de la DAC; 32) un inhibidor de la 11β—hidroxilasa; 33) un inhibidor de la IAP; 34) un inhibidor de la quinasa PIM; 35) un inhibidor de la Porcupina; 36) un inhibidor de BRAF, por ejemplo, BRAF V600E o BRAF tipo silvestre; 37) un inhibidor de HER3; 38) un inhibidor de MEK; o 39) un inhibidor de una quinasa lípida, por ejemplo, como se describe en este documento y en la Tabla 18.

En ciertas modalidades, el cáncer tratado con la molécula de anticuerpo anti-CD73, solo o en combinación con un segundo agente o procedimiento terapéutico, incluye, pero no se limita a, un tumor sólido, un cáncer hematológico (por ejemplo, leucemia, linfoma, mieloma, por ejemplo, mieloma múltiple) y una lesión metastásica. En algunas modalidades, el cáncer se elige entre cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de páncreas (por ejemplo, adenocarcinoma ductal pancreático), cáncer de mama (ej. cáncer de mama triple negativo), melanoma, cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer escamoso de cabeza y cuello), cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal estable de microsatélites (MSS)), cáncer de ovario o cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células renales). En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, utilizada sola o en combinación con un segundo agente o procedimiento terapéutico, controla el crecimiento tumoral, reduce la metástasis, y/o mejora la supervivencia.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra a una dosis de 100 mg a 1600 mg aproximadamente, 100 mg a 1400 mg aproximadamente, 100 mg a 1200 mg aproximadamente, 100 mg a 1000 mg aproximadamente, 100 mg a 800 mg aproximadamente, 100 mg a 600 mg aproximadamente, 100 mg a 400 mg aproximadamente, 100 mg a 200 mg aproximadamente, o 100 mg aproximadamente, 180

mg aproximadamente, o 200 mg aproximadamente, por ejemplo, una vez cada dos semanas. En una modalidad, la molécula de anticuerpo se administra a una dosis de al menos 180 mg aproximadamente una vez cada dos semanas.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg a 100 mg aproximadamente, 100 mg a 500 mg aproximadamente, 500 mg a 1000 mg aproximadamente, 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, 1500 mg a 2000 mg aproximadamente, 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, 2500 mg a 3000 mg aproximadamente, 3000 mg a 3500 mg aproximadamente, o 3500 mg a 4000 mg aproximadamente, por ejemplo, una vez a la semana (QW), una vez cada dos semanas (Q2W), o una vez cada cuatro semanas (Q4W). En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 6 mg aproximadamente, 20 mg aproximadamente, 60 mg aproximadamente, 200 mg aproximadamente, 600 mg aproximadamente, 1200 mg aproximadamente, 2400 mg aproximadamente, 3000 mg aproximadamente, o 3600 mg aproximadamente, por ejemplo, QW, Q2W o Q4W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 60 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 200 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 600 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 1200 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2400 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3000 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3600 mg aproximadamente Q2W.

Aún más, la divulgación proporciona métodos de aumentar una respuesta inmune a un antígeno en un sujeto, que comprende administrar al sujeto: (i) el antígeno; y (ii) una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente, tal que una respuesta inmune al

antígeno en el sujeto se ve reforzada. El antígeno puede ser, por ejemplo, un antígeno tumoral, un antígeno viral, un antígeno bacteriano o un antígeno a partir de un patógeno.

La molécula de anticuerpo anti-CD73 puede administrarse al sujeto sistémicamente (por ejemplo, oralmente, parenteralmente, subcutáneamente, intravenosamente, rectalmente, intramuscularmente, intraperitonealmente, intranasalmente, transdérmicamente, o por inhalación o instalación intracavitaria), o localmente. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra por vía intravenosa.

La molécula de anticuerpo anti-CD73 puede utilizarse sola en forma no conjugada o puede unirse a una sustancia, por ejemplo, un agente o fracción citotóxica (por ejemplo, un fármaco terapéutico, un compuesto que emite radiación; moléculas de origen vegetal, micótico o bacteriano; o una proteína biológica (por ejemplo, una tóxina de proteína) o partícula (por ejemplo, una partícula viral recombinante, por ejemplo, a través de una proteína de cubierta viral). Por ejemplo, el anticuerpo anti-CD73 puede acoplarse a un isótopo radiactivo tal como un emisor α, β, o γ, o un emisor β- y γ-.

Las dosificaciones y regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo anti-CD73 pueden determinarse por un experto en la materia.

En otro aspecto, se proporciona un método para detectar CD73 en una muestra biológica o en un sujeto. En una modalidad, el método comprende (i) poner en contacto la muestra o el sujeto (y opcionalmente, una muestra o sujeto de referencia) con la molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-57 bajo condiciones que permita que ocurra la interacción de la molécula de anticuerpo y CD73, y (ii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo y la muestra o el sujeto (y opcionalmente, la muestra de referencia o sujeto).

Las moléculas de anticuerpo descritas en este documento son preferidas para uso en los métodos descritos en este documento, aunque otros anticuerpos anti-CD73 pueden usarse en cambio, o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-CD73 de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 es un gráfico que muestra la unión de anticuerpos anti-CD73 o un anticuerpo de control de isotipo a células T CD8+, medido mediante citometría de flujo. Los valores MFI se grafican frente a concentraciones de anticuerpos. Los anticuerpos ensayados son

los anticuerpos anti-CD73 350, 356, 358, 373, 374, 377 y 379, así como un anticuerpo de control de isotipo, todos expresados en el formato.B.

Las FIGs. 2A y 2B son gráficos que muestran resultados de un ensayo de fosfato inorgánico en verde malaquita que prueba la capacidad del anticuerpo anti-CD73 para inhibir la conversión medicada con CD73 humano de monofosfato de adenosina (AMP) a adenosina. La tasa de liberación de fosfato inorgánico (Pi) se grafica frente a concentraciones de AMP probadas. En la FIG. 2ª, se incubó CD73 humano recombinante con el sustrato AMP con buffer solo ("hCD73 Km") o en presencia de un anticuerpo de control de isotipo IgG1 ("ISO.C"). En la FIG. 2B, se incubó CD73 recombinante con AMP con buffer solo ("hCD73 Km") o en presencia de anticuerpo anti-CD73 350.C a concentraciones indicadas ("1μg/ml 350.C", "0.3 μg / ml 350.C, "o" 0,1 μg / ml 350.C").

Las FIGs. 3A, 3B y 3C son gráficos que muestran los resultados de un ensayo de fosfato de verde de malaquita (MG) que prueba la capacidad del anticuerpo anti-CD73 para inhibir la actividad enzimática de CD73 humano o cinomolgo soluble recombinante. Se grafica el porcentaje de formación de fosfato de INH frente a concentraciones de anticuerpo anti-CD73 para los estudios que usan CD73 humano recombinante (Figuras 3ª y 3B) o CD73 cinomolgo (Figura 3C). Los anticuerpos ensayados son los anticuerpos anti-CD73 350, 356, 373 y 374, expresados en formato A o B.

La FIG. 4 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo Cell Tither Glo (CTG) modificado que examina la actividad de inhibición enzimática de anticuerpos anti-CD73 contra la pérdida de CD73 de una línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231. El porcentaje de INH se grafica frente a un intervalo de concentraciones de anticuerpos anti-CD73. Los anticuerpos probados son los anticuerpos anti-CD73 350 y 373, expresados en formato A o B, un anticuerpo de control de isotipo IgG4 S228P ("ISO.A") y un anticuerpo de control de isotipo IgG4 S228P/L235E ("ISO.B").

La FIG. 5 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo Cell Tither Glo (CTG) modificado que examina la capacidad de los anticuerpos anti-CD73 para inhibir la actividad enzimática de CD73 en el suero de un paciente que padece de cáncer de páncreas. Se grafica el porcentaje de conversión de INH AMP frente a las concentraciones de anticuerpos anti-CD73. Los anticuerpos anti-CD73 probados son 350, 356, 358, 373, 374, 377 y 379, todos expresados en formato.B.

La **FIG. 6** es un gráfico que muestra la inhibición de CD73 expresada en la superficie de una línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231, medida utilizando un ensayo de fosfato en verde malaquita. Se grafica el porcentaje de conversión de INH AMP en un rango de concentraciones de anticuerpos anti-CD73. Los anticuerpos anti-CD73 probados son 350, 356, 358, 373, 374, 377 y 379, todos en formato.B.

Las FIGs. 7A, 7B, 7C y 7D son gráficos de barras que muestran los resultados de un ensayo CellTiter Glo (CTG) modificado que prueba la capacidad de los anticuerpos anti CD73 para inhibir la actividad enzimática de CD73 expresada en la superficie de una línea celular de cáncer de mama humano MDA -MB-231 (Figuras 7ª y 7C) o una línea celular de cáncer de mama murino 4T1 (Figuras 7B y 7D). El eje y muestra el porcentaje de inhibición relativo al control no anticuerpo (conversión total) y el control de tiempo cero (sin conversión). Para cada anticuerpo, las barras de izquierda a derecha representan dosis de 10, 3, 1 y 0.3 μg/ml. Los anticuerpos ensayados son los anticuerpos de Linaje 1 918, 350, 356 y 358 (figuras 7ª y 7B) y los anticuerpos de Linaje 3 930, 373, 374, 376, 377 y 379 (figuras 7C y 7D).

Las FIGs. 8A y 8B son gráficos que muestran la actividad de inhibición enzimática de anticuerpos anti-CD73 contra la superficie CD73 expresada en una línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 o una línea celular de cáncer de ovario humano SKOV3, medida mediante un ensayo Cell Titter Glo modificado (CTG). Se grafica el porcentaje de INH frente a concentraciones de anticuerpos anti-CD73. Los anticuerpos anti-CD73 probados son 350 y 373, expresados ya sea en formato.A o.B.

Las Figs. 9A y 9B son gráficos similares a las Figs. 8ª y 8B. Los anticuerpos ensayados son los anticuerpos anti-CD73 350, 356, 373 y 374, en formato.A o.B.

La FIG. 10 es un gráfico que muestra la inhibición de CD73 humano sobre-expresada en 293 células HEK por anticuerpos anti-CD73, medida mediante un ensayo de Cell Titer Glo (CTG) modificado. Se grafica el porcentaje de INH AMP frente a un rango de concentraciones de anticuerpos anti-CD73. Los anticuerpos ensayados son los anticuerpos anti-CD73 350, 356, 373 y 374, en formato.A o.B.

Las FIGs. 11A y 11B son gráficos que muestran la inhibición de CD73 expresada en PBMCs humanas primarias aisladas a partir de dos donantes separados mediante anticuerpos anti-CD73, medida mediante un ensayo Cell Titer Glo (CTG) modificado. Se

grafica el porcentaje de INH frente a un intervalo de concentraciones de anticuerpos anti-CD73. Los anticuerpos anti-CD73 probados son 350, 356 y 358, todos en formato.B.

Las FIGs. 12A y 12B son gráficos que muestran la proliferación de células T CD4+ estimuladas con anti-CD3/28 en presencia de AMP y un anticuerpo anti-CD73. El índice de proliferación, una medida de división de células T, se grafica frente a un rango de concentraciones de anticuerpos. La FIG. 12ª muestra los resultados de un estudio que prueba los anticuerpos anti-CD73 350, 356, 358, 374, 377 y 379, todos en formato.B. La FIG. 12B muestra los resultados de un estudio que utiliza los anticuerpos 350 y 372, expresados bien sea en formato.A o.B.

La FIG. 13 es un gráfico de barras que muestra los resultados de un estudio de xenoinjerto que prueba la capacidad del anticuerpo anti-CD73 para inhibir la actividad enzimática de CD73 *in vivo*. El eje-y muestra niveles de adenosina e inosina en el suero de ratones inmunocomprometidos implantados con una línea celular de cáncer de mama que expresa CD73 alto (MDA-MB-231), como se mide por espectrometría de masas. Los anticuerpos anti-CD73 350, 356, 373 y 374, expresados en formato.A o.B, se administraron por vía intraperitoneal a 20 o 200 µg/ratón. El anticuerpo IgG humano policlonal de control se administró a 200 µg/ratón.

La **FIG. 14** es un gráfico que muestra la comparación de perfiles de protección de 373.A y 373.B, como se mide por espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio de fragmentación (HDx-MS). La FIG. 14 muestra los resultados durante 1 minuto en intercambio a pH 7,5 y temperatura ambiente.

La **FIG. 15** es un gráfico que muestra la comparación de perfiles de protección de 350.A2 y 350.B, como se mide por espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio de fragmentación (HDx-MS). La FIG. 15 muestra los resultados durante 1 minuto en intercambio a pH 7,5 y temperatura ambiente.

La FIG. 16A es un gráfico que muestra el cambio conformacional de CD73 entre la conformación cerrada/activa (banco de datos de proteína (PDB) 4H2I) y conformación abierta/inactiva (PDB 4H2F). **La FIG. 16B** es un gráfico que muestra la conformación abierta/abierta del dímero CD73 construida de dos unidades de PDB 4H2F después de la alineación de dominios c-terminales con PDB 4H1S.

Las Figs. 17A y 17B son gráficos que muestran los perfiles SEC de los complejos CD73-373.A y CD73-373.B, respectivamente.

Las Figs. 18A y 18B son gráficos que muestran los perfiles SEC de los complejos CD73-350.A2 y CD73-350.B, respectivamente.

La FIG. 19 es un gráfico que muestra los porcentajes relativos de especies de CD73/mAb calculados usando el método de integración.

La FIG. 20 es un gráfico esquemático que muestra un modelo de oligomerización para unificar interpretaciones HDx y SEC.

Las FIGs. **21A y 21B** son gráficos que muestran la expresión de CD73 en subconjuntos de células del estroma analizados por citometría de flujo en tumores 4T1 de ratones tratados con un anticuerpo pan anti-TGFβ o de control de isotipo hIgG2. En la FIG. 21ª, la expresión de CD73 se muestra como la intensidad de fluorescencia, en comparación con las muestras teñidas con un control de isotipo coincidente. Se muestra una muestra representativa. En la FIG. 21B, se ilustra la cuantificación de la expresión de CD73, medida como intensidad de fluorescencia media. Cada símbolo representa una muestra. Los valores P se indican cuando son significativos. CAF = fibroblastos asociados al cáncer.

Las FIGs. 22A, 22B y 22C son gráficos que muestran los resultados de un ensayo que evalúa el impacto de un anticuerpo anti-CD73 sobre la recombinación de cambio de clase en células B. Las células ($CD19^+CD27^-IgM^+IgD^+$) $CD73^+$ no alteradas y $CD73^-$ B se aislaron de la sangre periférica de donantes sanos, se marcaron con CFSE y se estimularon in vitro con CpG 2006, anti-CD40, IL-2, IL-21 y tranferrina. Las células se cultivaron en presencia del anticuerpo anti-CD73 350.B o un anticuerpo de control de isotipo (IgG4) en tres concentraciones diferentes: 1, 10 y 100 ng/mL. En la FIG. 22ª, la secreción de IgM se midió usando un ensayo ELISA en el sobrenadante de cultivo de 7 días. En la Fig. 22B, se midió la proliferación de células B en el día 7 y se graficaron las cifras de células divididas contadas después de activar electrónicamente la población diluida de CFSE para las tres concentraciones diferentes ensayadas. En la Fig. 22C, las células secretoras de IgG (IgG SC) se enumeraron mediante un ensayo ELISPOT en el mismo punto de tiempo. Los datos se recolectaron de dos experimentos independientes.

La FIG. 23 es un panel de gráficos que muestra volúmenes tumorales individuales para los grupos indicados. Los ratones de control con isotipo se sacrificaron el Día 25. En el grupo tratado con anti-PD-1, los ratones recibieron 300 μg/ratón para todas las dosis. En el grupo tratado con 350 B, los ratones recibieron 600 μg/ratón para la primera dosis, seguido de 400 μg/ratón para las cuatro dosis restantes. Se administraron los mismos esquemas de dosificación para el grupo de combinación. Todos los ratones se trataron en los Días 2, 5, 9, 12 y 17.

La FIG. 24A es un par de gráficos que muestran la detección de 373.A biotinilado en muestras de sangre pretratadas con 373.A no marcadas de dos donantes. **La FIG. 24B** es un gráfico que muestra el porcentaje de ocupación objetivo en células T CD8+ mediante el anticuerpo 373.A.

Las FIGs. 25A y 25B son un panel de gráficos que muestran que la proliferación de células T CD4+ y CD8+ fue suprimida por AMP durante la activación mediada por TCR, y esta supresión podría ser restaurada mediante el anticuerpo 373.A.

Las Fig. 26A y 26B muestran los residuos de CD73 (negrita, cursiva, y un solo subrayado) que interactúan con la cadena pesada 350.A2 Fab a través de interacciones entálpicas directas (Y110, L132, K136, S155, L 157, y K162, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105) (figura 26ª) o interacciones Van der Waal e hidrófobas (residuos 136-138 y 155-170, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105) (figura 26B), como se mide en el Ejemplo 8. Las Figs. 26C y 26D muestran los residuos de la cadena pesada 350.A2 Fab (en negrita, cursiva y un solo subrayado) que interactúan con CD73 a través de interacciones entálpicas directas (R31, R54, E95, E98, y S99, numerados de acuerdo con la numeración de Kabat; o R31, R54, E98, E101, y S102, numerados de acuerdo con sus posiciones lineales en SEQ ID NO:. 331) (figura 26C) o interacciones Van der Waal ye hidrófobas (residuos 30, 31, 33, 50, 52, 56, 97, 98, 100 y 100a, numerados de acuerdo con la numeración de Kabat; o los residuos 30, 31, 33, 50, 52, 56, 100, 101, 103, y 104, numerados de acuerdo con sus posiciones lineales en SEQ ID NO:. 331) (figura 26D), medido en el Ejemplo 8. Las Figs. 26E y 26F muestran residuos de CD73 (negrita, cursiva, y un solo subrayado) que interactúan con la cadena ligera de 350.A2 Fab a través de interacciones entálpicas directas (T209, numerado de acuerdo con SEQ ID NO: 105) (figuras 26E.) o interacciones de Van der Waal e hidrófobas (residuos 209 y 210,

numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105) (Fig. 26F), tal como se mide en el Ejemplo 8. Figs. residuos de 26G y 26H muestran la cadena ligera de 350.A2 Fab (negrita, cursiva, y de un solo subrayado) que interactúan con CD73 a través de interacciones entálpicas directas (W32, numerado de acuerdo con la numeración de Kabat o su posición lineal en la SEQ ID NO: 23) (Fig. 26G) o interacciones de Van der Waal e hidrófobas (residuos 30 y 32, numeradas según Kabat numeración o sus posiciones lineales en SEQ ID NO:. 23) (figura 26H), medido en el Ejemplo 8. El péptido señal es de doble subrayado en las figuras. 26ª, 26B, 26E y 26F.

Las Fig. 27A y 27B son gráficos que muestran la diferencia entre las proporciones de etiquetado observadas para los complejos mAb / CD73 y CD73 solo después de un pulso de etiquetado 30 s.

Las Fig. 28A y 28B son gráficos que muestran la diferencia entre las proporciones de etiquetado observadas para los complejos mAb / CD73 y CD73 solo después del etiquetado por 300s.

BREVE DESCRIPCION DE LAS TABLAS

La **Tabla 1** proporciona secuencias de aminoácidos y nucleótidos para anticuerpos anti-CD73 de ejemplo.

La **Tabla 2** proporciona secuencias de CDR de consenso para anticuerpos anti-CD73 de ejemplo.

La **Tabla 3** proporciona secuencias de aminoácidos de cadenas pesadas de IgG humana y una cadena ligera kappa humana.

La **Tabla 4** proporciona secuencias de ejemplo de CD73.

Las **Tablas 5 y 6** proporcionan secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos de moléculas de anticuerpo anti-PD-1 de ejemplo.

Las **Tablas 7 y 8** proporcionan secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos de moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 de ejemplo.

Las **Tablas 9 y 10** proporcionan secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos de moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 de ejemplo.

Las **Tablas 11 y 12** proporcionan secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos de moléculas de anticuerpo anti-TIM-3 de ejemplo.

Las **Tablas 13 y 14** proporcionan secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos de moléculas de anticuerpo anti-GITR de ejemplo.

La **Tabla 15** proporciona secuencias de aminoácidos de moléculas de anticuerpo biespecíficas anti-CD3 de ejemplo.

Las **Tablas 16 y 17** proporcionan secuencias de aminoácidos de complejos IL15/IL-15Ra de ejemplo.

La **Tabla 18** es un resumen de los agentes terapéuticos seleccionados que pueden administrarse en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-CD73 descritas en la presente. La **Tabla 18** proporciona de izquierda a derecha lo siguiente: la Denominación del Compuesto del segundo agente terapéutico, la estructura del Compuesto, y publicación(es) de patentes que describen el Compuesto.

La **Tabla 19** proporciona nomenclaturas para dos linajes de anticuerpos anti-CD73.

La **Tabla 20** proporciona afinidades de anticuerpos anti-CD73.

La **Tabla 21** proporciona afinidades de Fabs anti-CD73.

La **Tabla 22** proporciona niveles de dosis provisionales para 373.A.

La **Tabla 23** proporciona niveles de dosis provisionales para 373.A en combinación con PBF509.

La **Tabla 24** proporciona niveles de dosis provisionales para 373.A en combinación con BAP049-Clon-E.

La **Tabla 25** proporciona niveles de dosis provisionales para PBF509 en combinación con 373.A y BAP049-Clon-E.

La **Tabla 26** proporciona las secuencias de la línea germinal de los anticuerpos anti-CD73.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El término “CD73” como se utiliza en el presente documento se refiere al “Grupo de Diferenciación 73”, también conocido como 5’-nucleotidasa (5’-NT) o ecto-5’-nucleotidasa. El término “CD73” incluye mutantes, fragmentos, variantes, isoformas y homólogos de CD73 de tipo silvestre de longitud completa. En una modalidad, la proteína CD73 está codificada mediante el gen NT5E. Ejemplos de secuencias CD73 están disponibles en la base de datos Uniprot con los números de acceso Q6NZX3 y P21589. Ejemplos de secuencias de aminoácidos CD73 inmaduras se proporcionan como SEQ ID

NOs: 105-107. Un “monómero CD73” se refiere a un polipéptido que comprende un dominio extracelular de CD73. En una modalidad, un monómero CD73 es un CD73 de longitud completa. Un “dímero CD73” se refiere a dos polipéptidos (por ejemplo, dos polipéptidos covalentemente no asociados) que consisten en dos monómeros CD73 (por ejemplo, dos monómeros CD73 idénticos) que interactúan entre sí para formar un dímero estable, por ejemplo, un dímero formado a través de interacciones proteína-proteína entre los dominios C-terminales de los monómeros CD73. En una modalidad, el dímero CD73 es un dímero CD73 de origen natural.

Sin desear estar limitado por la teoría, el CD73 humano tiene dos dominios. Un dominio de extremo N-terminal conservado (que corresponde aproximadamente a los residuos 29-310 de SEQ ID NO:105) y un dominio de extremo C-terminal conservado (que corresponde aproximadamente a los residuos 343-513 de SEQ ID NO: 105), que están unidos por una única α-hélice (que corresponde aproximadamente a los residuos 318-336 de la SEQ ID NO: 105). El sitio activo se detecta principalmente en la conformación cerrada y se forma entre los dominios de extremo C y N-terminal. Para la catálisis enzimática, un movimiento de dominio de ~ 100 ° del dominio de extremo N-terminal con respecto al dominio de extremo C-terminal puede permitir la unión y liberación del sustrato, que se produce en la conformación abierta (inactiva catalíticamente). El CD73 humano forma un dímero a través de las interacciones proteína-proteína entre los dominios de extremo C-terminal. El área de superficie enterrada así como las interacciones moleculares en la interfaz del dímero son significativamente diferentes entre las conformaciones activas e inactivas de la enzima. Véase, por ejemplo, Knapp K, por ejemplo, Structure 20: 2161-73 (2012), incorporado en la presente como referencia en su totalidad.

Por consiguiente, la presente invención proporciona, al menos en parte, moléculas de anticuerpo que se unen a CD73 con alta afinidad y especificidad. En una modalidad, se describen en la presente anticuerpos humanos que se unen a CD73. En una modalidad, se describen en la presente las moléculas de anticuerpo que son capaces de inhibir o reducir la actividad enzimática de CD73, por ejemplo, CD73 humano, por ejemplo, CD73 humano soluble o CD73 humano unido a membrana. En una modalidad, se describen en la presente moléculas de anticuerpo que son capaces de inhibir o reducir la conversión mediada por

CD73 de adenosín monofosfato (AMP) a adenosina. Aspectos adicionales de la invención incluyen moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de anticuerpo, vectores de expresión, células hospederas y métodos para fabricar las moléculas de anticuerpo. También se proporcionan inmunoconjugados, moléculas multi o biespecíficas y composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas de anticuerpo. Las moléculas de anticuerpo anti-CD73 descritas en la presente pueden utilizarse para tratar, prevenir y/o diagnosticar trastornos cancerosos o malignos, por ejemplo, tumores sólidos y líquidos, por ejemplo, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas (por ejemplo, adenocarcinoma ductal pancreático), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), melanoma, cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer escamoso de cabeza y cuello), cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal de microsatélite estable) cáncer de ovario o cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células renales). Las moléculas de anticuerpo anti-CD73 descritas en este documento pueden usarse para tratar, prevenir y/o diagnosticar una enfermedad infecciosa. Así, se divulgan en la presente métodos para la detección de CD73, así como métodos para el tratamiento de diversos trastornos que incluyen cáncer y enfermedades infecciosas utilizando las moleculas de anticuerpo anti-CD73.

Los términos adicionales se definen a continuación y en toda la solicitud.

Como se utiliza en la presente, los artículos “un” y “una” se refieren a uno o a más de uno (por ejemplo, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. Como se utiliza en el presente documento, “pluralidad” significa dos o más.

El término “o” se utiliza en la presente para referirse a, y se utiliza de forma intercambiable con, el término “y/o”, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

“Aproximadamente” y “alrededor de” se entenderán en general como un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Grados de error de ejemplo se encuentran dentro del 20 por ciento (%), típicamente, dentro del 10%, y más típicamente, dentro del 5% de un valor dado o rango de valores.

Las composiciones y métodos divulgados en la presente abarcan polipéptidos y ácidos nucleicos que tienen las secuencias especificadas, o secuencias sustancialmente idénticas o similares a las mismas, por ejemplo, secuencias que tienen al menos 85%, 90% o 95% de

identidad de secuencia a la secuencia especificada. En el contexto de una secuencia de aminoácidos, el término “sustancialmente idéntica” se utiliza en la presente para referirse a un primer aminoácido que contiene un número suficiente o mínimo de residuos de aminoácidos que son i) idénticos a, o ii) sustituciones conservadoras de residuos aminoácidos alineados en una segunda secuencia de aminoácidos de tal manera que la primera y segunda secuencia de aminoácidos puede tener un dominio estructural común y/o actividad funcional común. Por ejemplo, las secuencias de aminoácidos que contienen un dominio estructural común que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%. 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una secuencia de referencia, por ejemplo, una secuencia proporcionada en la presente.

En el contexto de la secuencia de nucleótidos, el término “sustancialmente idéntica” se utiliza en la presente para referirse a una primera secuencia de ácido nucleico que contiene un número suficiente o mínimo de nucleótidos que son idénticos a nucleótidos alineados en una segunda secuencia de ácido nucleico de tal manera que la primera y segunda secuencia de nucleótidos codifican un polipéptido que tiene actividad funcional común, o codifican un dominio de polipéptido estructural común o una actividad de polipéptido funcional común. Por ejemplo, secuencias de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%. 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una secuencia de referencia, por ejemplo, una secuencia proporcionada en la presente.

El término “variante funcional” se refiere a polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la secuencia de origen natural, o que se codifican por una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica, y que son capaces de tener una o más actividades de la secuencia de origen natural.

Los cálculos de homología o identidad de secuencia entre secuencias (los términos se utilizan indistintamente en la presente) se realizan como sigue.

Para determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácidos o de dos secuencias de ácidos nucleicos, las secuencias se alinean para propósitos de comparación óptima (por ejemplo, pueden introducirse espacios en una o ambas de una primera y una segunda secuencia de aminoácidos o ácido nucleico para la alineación óptima y las secuencias no homólogas pueden no tenerse en cuenta para propósitos de comparación). En una modalidad preferida, la longitud de una secuencia de referencia alineada para

propósitos de comparación es al menos 30%, por ejemplo, al menos 40%, 50%, 60%, por ejemplo, al menos 70%, 80%, 90 %, 100% de la longitud de la secuencia de referencia. Los residuos de aminoácidos o nucleótidos en las correspondientes posiciones de aminoácidos o posiciones de nucleótidos se comparan luego. Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo residuo aminoácido o 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 brechas, y la longitud de cada brecha, que es necesario introducir para alineación óptima de las dos secuencias.

La comparación de secuencias y determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede lograr utilizando un algoritmo matemático. En algunas modalidades, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se determina utilizando el Needleman y Wunsch ((1970) J. Mol. *Biol.* 48:444-453,) que se ha incorporado en el programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en http://www.gcg.com), utilizando ya sea una matriz Blossom 62 o una matriz PAM250, y un peso de separado de 16, 14, 12, 10, 8, 6, o 4 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5, o 6. En ciertas modalidades, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos se determina utilizando el programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en http://www.gcg.com), utilizando una matriz NWSgapdna.CMP y un peso de diferenciador de 40, 50, 60, 70, o 80 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5, o 6. Un conjunto adecuado de parámetros (y el que se debe utilizarse a menos que se especifique lo contrario) son una matriz de puntuación Blossum 62 con una penalización por separador de 12, una penalización extendida por separador de 4, y una penalización por separador en el desplazamiento del marco de 5.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos también puede determinarse usando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller, Comput. Appl. Biosci. 4:11-17, 1988) que se ha incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0), usando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalización de longitud por brecha de 12 y una penalización por brecha de 4.

Las secuencias de ácidos nucleicos y proteínas descritas en la presente pueden utilizarse como una “secuencia incógnita” para realizar una búsqueda en las bases de datos públicas para, por ejemplo, identificar otros miembros de la familia o secuencias relacionadas. Tales busquedas pueden realizarse utilizando los programas NBLAST y XBLAST (versión 2.0) de Altschul, (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10. Las búsquedas de nucleótidos BLAST pueden realizarse con el programa NBLAST, puntuación = 100, longitud de palabra = 12 para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a un ácido nucleico descrito en la presente. Búsquedas de proteínas BLAST pueden realizarse con el programa XBLAST, puntuación = 50, longitud de palabra = 3, para obtener secuencias de aminoácidos homólogas con moléculas de proteína descritas en la presente. Para obtener alineaciones con brechas para propósitos de comparación, Gapped BLAST se puede utilizar como se describe en Altschul, 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, se pueden utilizar los parámetros por defecto de los programas respectivos (por ejemplo, XBLAST y NBLAST). Veáse http://www.ncbi.nlm.nih.gov.

Tal como se utiliza en la presente, el término “hibridiza bajo condiciones de rigurosidad baja, rigurosidad media, rigurosidad alta o condiciones de rigurosidad muy alta” describe condiciones para hibridación y lavado. Las pautas para la realización las reacciones de hibridación pueden encontrarse en *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY (1989), 6.3.1-6.3.6, que se incorpora como referencia. Métodos acuosos y no acuosos se describen en esa referencia y unos u otros se pueden utilizar. Condiciones de hibridación específicas citadas en la presente son como sigue: 1) condiciones de hibridación de rigurosidad baja en cloruro de sodio 6X /citrato de sodio (SSC) a 45°C aproximadamente, seguido de dos lavados en SSC 0,2X, SDS al 0,1% al menos a 50°C (la temperatura de los lavados puede aumentarse a 55°C para condiciones de rigurosidad baja); 2) condiciones de hibridación de rigurosidad media en SSC 6X a 45°C aproximadamente, seguido por uno o más lavados en SSC 0,2X, SDS al 0,1% a 60°C; 3) condiciones de hibridación de rigurosidad alta en SSC 6X a 45°C aproximadamente, seguido por uno o más lavados en SSC 0,2X, SDS al 0,1% a 65°C; y preferiblemente 4) condiciones de hibridación de rigurosidad muy alta son 0,5 M de fosfato sódico, SDS al 7% a 65°C, seguido por uno o más lavados en SSC 0,2X, SDS al 1% a 65°C. Condiciones de

rigurosidad muy alta (4) son condiciones adecuadas y las que deben utilizarse a menos que se especifique lo contrario.

Se entiende que las moléculas de la invención pueden tener sustituciones adicionales de aminoácidos conservadoras o no esenciales, que no tienen un efecto sustancial en sus funciones.

El término “aminoácido” pretende abarcar todas las moléculas, bien sea naturales o sintéticas, que incluyen tanto una funcionalidad amino como una funcionalidad ácida y capaces de ser incluidas en un polímero de aminoácidos de origen natural. Aminoácidos de ejemplo incluyen aminoácidos de origen natural; análogos, derivados y congéneres de los mismos; análogos de aminoácidos que tienen cadenas laterales variantes; y todos los estereoisómeros de cualquiera de los anteriores. Tal como se utiliza en la presente, el término “aminoácido” incluye ambos, isómeros ópticos D- o L- y peptidomiméticos.

Una “sustitución de aminoácidos conservadora” es aquella en la que el residuo de aminoácido se reemplaza con un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. Familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares han sido definidas en la técnica. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales beta-ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).

Los términos “polipéptido”, “péptido” y “proteína” (si se trata de cadena única) se utilizan indistintamente en la presente para referirse a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados, y puede estar interrumpido por grupos que no son aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que ha sido modificado; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación, o cualquier otra manipulación, tal como conjugación con un componente de etiquetado. El polipéptido puede aislarse de fuentes naturales, puede producirse por

técnicas recombinantes de un hospedero eucariota o procariota, o puede ser un producto de procedimientos sintéticos.

Los términos “ácido nucleico”, “secuencia de ácido nucleico”, “secuencia de nucleótidos”, o “secuencia de polinucleótidos” y “polinucleótido” se utilizan indistintamente. Se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sea desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de los mismos. El polinucleótido puede ser bien sea de hecra sencilla o hebra doble, y si es de hebra sencilla puede ser una hebra codificante o hebra no codificante (antisentido). Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos. La secuencia de nucleótidos puede estar interrumpida por componentes no nucleótidos. Un polinucleótido puede modificarse adicionalmente después de la polimerización, tal como por conjugación con un componente de etiquetado. El ácido nucleico puede ser un polinucleótido recombinante o un polinucleótido de origen genómico, de ADNc, semisintético o sintético que bien sea no se produce en la naturaleza o está ligado a otro polinucleótido en una disposición no natural.

El término “aislado”, como se utiliza en la presente, se refiere a material que se retira de su entorno original o nativo (por ejemplo, el entorno natural si es de origen natural). Por ejemplo, un polinucleótido de origen natural o polipéptido presente en un animal vivo no está aislado, pero el mismo polinucleótido o polipéptido separado por la intervención humana de algunos o todos los materiales coexistentes en el sistema natural, está aislado. Tales polinucleótidos podrían ser parte de un vector y/o tales polinucleótidos o polipéptidos podrían ser parte de una composición, y aún ser aislados en tal que el vector o composición no es parte del ambiente en el que se encuentra en la naturaleza.

El término “Receptor de Antígeno Quimérico” o, alternativamente, un “CAR” se refiere a un conjunto de polipéptidos, típicamente dos en las modalidades más simples, que cuando está en una célula efectora inmune, provee a la célula con especificidad para una célula diana, típicamente una célula de cáncer, y con la generación de la señal intracelular. En algunas modalidades, un CAR comprende al menos un dominio extracelular de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio de señalización citoplásmico (también denominado aquí como “un dominio de señalización intracelular”) que comprende un dominio de señalización funcional derivado de una molécula estimuladora y/o molecula

coestimuladora como se define a continuación. En algunos aspectos, el conjunto de polipéptidos son contiguos entre si. En algunas modalidades, el conjunto de polipéptidos incluyen un conmutador de dimerización que, en la presencia de una molécula de dimerización, pueden acoplar los polipéptidos entre si, por ejemplo, se puede acoplar un dominio de unión a antígeno a un dominio de señalización intracelular. En un aspecto la molécula estimulante es la cadena zeta asociada con el complejo receptor de células T. En un aspecto, el dominio de señalización citoplásmico comprende además uno o más dominios de señalización funcionales derivados de al menos una molécula co-estimulante como se define a continuación. En un aspecto, la molécula coestimuladora se elige a partir de las moleculas co-estimuladoras descritas en la presente, por ejemplo, 4-1BB (es decir, CD137), CD27 y/o CD28. En un aspecto, el CAR comprende una proteína de fusión quimérica que comprende un dominio de unión a antígeno extracelular, un dominio transmembranal y un dominio de señalización intracelular que comprende un dominio de señalización funcional derivado de una molécula estimulante. En un aspecto, el CAR comprende una proteína de fusión quimérica que comprende un dominio de unión a antígeno extracelular, un dominio transmembranal y un dominio de señalización intracelular que comprende un dominio de señalización funcional derivado de una molécula estimulante y un dominio de señalización derivado a partir de una molécula estimulante. En un aspecto, el CAR comprende una proteína de fusión quimérica que comprende un dominio de unión a antígeno extracelular, un dominio transmembranal y un dominio de señalización intracelular que comprende dos dominios de señalización funcional derivados de una molécula estimuladora. En un aspecto, el CAR comprende una proteína de fusión quimérica que comprende un dominio de unión a antígeno extracelular, un dominio transmembranal y un dominio de señalización intracelular que comprende dos dominios de señalización funcionales derivados de una o más moléculas co-estimulantes y un dominio de señalización funcional derivado de un molécula estimulante. En un aspecto, el CAR comprende una secuencia líder opcional en el extremo amino-terminal (N-ter) de la proteína de fusión del CAR. En un aspecto, el CAR comprende además una secuencia líder en el extremo N-terminal del dominio de unión a antígeno extracelular, en donde la secuencia líder es opcionalmente escindida desde el dominio de reconocimiento del

antígeno (ej. un scFv) durante el procesamiento celular y localización del CAR a la membrana celular.

El término “dominio de señalización” se refiere a la porción funcional de una proteína que actúa mediante la transmisión de información dentro de la célula para regular la actividad celular a través de vías de señalización definidas mediante la generación de segundos mensajeros o funcionando como efectores al responder a tales mensajeros.

Un “dominio de señalización intracelular,” tal como el término se usa en el presente documento, se refiere a una porción intracelular de una molécula. El dominio de señalización intracelular genera una señal que promueve una función efectora inmune de la célula CAR que contiene, por ejemplo, una célula CART. Ejemplos de la función efectora inmune, por ejemplo, en una célula CART, incluyen la actividad citolítica y la actividad auxiliar, incluyendo la secreción de citoquinas.

En una modalidad, el dominio de señalización intracelular puede comprender un dominio de señalización intracelular primaria. Dominios de señalización intracelular primarios de ejemplo incluyen aquellos derivados de las moléculas responsables de la estimulación primaria, o simulación dependiente de antígeno. En una modalidad, el dominio de señalización intracelular puede comprender un dominio intracelular coestimulador. Dominios de señalización intracelular coestimuladores de ejemplo incluyen aquellos derivados de moléculas responsables de las señales coestimuladoras, o de la estimulación independiente de antígeno. Por ejemplo, en el caso de un CART, un dominio de señalización intracelular primaria puede comprender una secuencia citoplásmica de un receptor de células T, y un dominio de señalización intracelular coestimuladora puede comprender una secuencia citoplasmática de co-receptor o molécula coestimuladora.

Un dominio de señalización intracelular primaria puede comprender un motivo de señalización que se conoce como un motivo de activación basado en tirosina inmunoreceptora o ITAM. Ejemplos de ITAM que contienen secuencias de señalización citoplasmática primaria incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de CD3 zeta, FcR gamma común (FCER1G), Fc gamma RIIa, FcR beta (Fc Epsilon R1b), CD3 gamma, CD3 delta, CD3 epsilon, CD79a, CD79b, DAP10, y DAP12.

El término “zeta” o, alternativamente, “cadena zeta”, “CD3-zeta” o “TCR-zeta” se define como la proteína proporcionada como GenBan Acc. No. BAG36664.1 o los residuos

equivalentes de una especie no humana, por ejemplo, ratón, roedor, mono, simio y similares, y un “dominio estimulante zeta” o, alternativamente, un “dominio estimulante de CD3-zeta” o un “dominio estimulante de TCR-zeta” se define como los residuos de aminoácidos a partir del dominio citoplásmico de la cadena zeta, o derivados funcionales del mismo, que son suficientes para transmitir funcionalmente una señal inicial necesaria para la activación de células T. En un aspecto el dominio citoplásmico de zeta comprende los residuos 52 a 164 de GenBank Acc. No. BAG36664.1 o los residuos equivalentes de una especie no humana, por ejemplo, ratón, roedor, mono, simio y similares, que son ortólogos funcionales de los mismos.

El término “molécula coestimuladora” se refiere a un compañero de unión afin en una célula T que se une a un ligando coestimulador, mediando de ese modo una respuesta coestimuladora por la célula T, tal como, pero sin limitarse a, proliferación. Las moléculas coestimuladoras son moléculas de la superficie celular distintas de los receptores de antígenos o sus ligandos que contribuyen a una respuesta inmune eficiente. Las moléculas coestimuladoras incluyen, pero no se limitan a, una molécula de MHC de clase I, BTLA y un receptor de ligando de Toll, así como OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), y 4-1BB (CD137). Ejemplos adicionales de tales moléculas coestimuladoras incluyen CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8alfa, CD8beta, IL2R beta, IL2R gama, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Táctil), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a y un ligando que específicamente se une a CD83.

Un dominio de señalización intracelular coestimuladora puede ser la porción intracelular de una molécula coestimuladora. Una molécula coestimuladora puede ser representada en las siguientes familias de proteínas: las proteínas del receptor de TNF, las proteínas tipo inmunoglobulina, receptores de citocinas, integrinas, moléculas de

señalización de activación linfocítica (proteínas SLAM), y la activación de receptores de células NK. Ejemplos de tales moléculas incluyen CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFFR, HVEM, ICAM-1, antígeno 1 asociado a la función de linfocitos (LFA-1), CD2, CDS, CD7, CD287, LIGHT, NKG2C, NKG2D, SLAMF7, NKp80, NKp30, NKp44, NKp46, CD160, B7-H3, y un ligando que se une a CD83, y similares.

El dominio de señalización intracelular puede comprender toda la porción intracelular, o todo el dominio de señalización intracelular nativa, de la molécula de la que se deriva, o un fragmento funcional o derivado de la misma.

El término “4-1BB” se refiere a un miembro de la superfamilia TNFR con una secuencia de aminoácidos proporcionada como GenBank Acc. No. AAA62478.2 o los residuos equivalentes de una especie no humana, por ejemplo, ratón, roedor, mono, simio y similares; y un “dominio coestimulator 4-1BB” se define como residuos aminoácidos 214-255 de GenBank Acc. No. AAA62478.2 o los residuos equivalentes a partir de una especie no humana, por ejemplo, ratón, roedor, mono, simio y similares.

El término “célula efectora inmune”, como se usa en este documento, se refiere a una célula que está implicada en una respuesta inmune, por ejemplo, en la promoción de una respuesta efectora inmune. Los ejemplos de células efectoras inmunes incluyen las células T, por ejemplo, células T alfa/beta y células T gamma/delta, células B, células asesinas naturales (NK), células asesinas naturales T (NKT), mastocitos y fagocitos derivados de células mieloides.

El término “función efectora inmune o respuesta efectora inmune”, como se usa en este documento, se refiere a la función o respuesta, por ejemplo, de una célula efectora inmune, que mejora o promueve un ataque inmune de una célula diana. Por ejemplo, una función o respuesta efectora inmune se refiere una propiedad de una célula T o NK que promueve la muerte o la inhibición del crecimiento o proliferación, de una célula diana. En el caso de una célula T, la estimulación primaria y co-estimulación son ejemplos de la función o respuesta efectora inmune.

Los términos “antígeno asociado a cáncer” o “antígeno tumoral” de manera intercambiable se refieren a una molécula (por lo general una proteína, carbohidrato o lípido) que se expresa en la superficie de una célula de cáncer, ya sea totalmente o como un

fragmento (por ejemplo, MHC/péptido), y que es útil para la orientación preferencial de un agente farmacológico a la célula cancerosa. En algunas modalidades, un antígeno tumoral es un marcador expresado por células normales y células cancerosas, por ejemplo, un marcador de linaje, por ejemplo, CD19 en las células B. En algunas modalidades, un antígeno tumoral es una molécula de superficie celular que se sobreexpresa en una célula de cáncer en comparación con una célula normal, por ejemplo, sobreexpresión de una vez, sobreexpresión de 2 veces, sobreexpresión de 3 veces o más en comparación con una célula normal. En algunas modalidades, un antígeno tumoral es una molécula de superficie celular que se sintetiza de forma inapropiada en la célula cancerosa, por ejemplo, una molécula que contiene deleciones, adiciones o mutaciones en comparación con la molécula expresada en una célula normal. En algunas modalidades, un antígeno tumoral se expresa exclusivamente en la superficie celular de una célula de cáncer, por completo o como un fragmento (por ejemplo, MHC/péptido), y no se sintetiza o se expresa en la superficie de una célula normal. En algunas modalidades, los CARsc de la presente invención incluyen CARs que comprenden un dominio de unión a antígeno (por ejemplo, anticuerpo o fragmento de anticuerpo) que se une a un péptido MHC presentado. Normalmente, los péptidos derivados a partir de proteínas endógenas llenan los espacios de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, y son reconocidos por los receptores de células T (TCR) en linfocitos T CD8 +. Los complejos MHC de clase I se expresan constitutivamente por todas las células nucleadas. En el cáncer, los complejos péptido específico a virus y/o específico a tumor /MHC representan una clase única de los blancos de superficie celular para la inmunoterapia. Anticuerpos tipo TCR que señalan péptidos derivados de antígenos virales o tumorales en el contexto de antígeno leucocitario humano (HLA) -A1 o HLA-A2 han sido descritos (véase, por ejemplo, Sastry, J Virol. 2011 85 (5): 1935-1942;. Sergeeva y otros, Blood, 2011 117 (16): 4.262-4.272; Verma, J Immunol 2010 184 (4):. 2156-2165; Willemsen, Gene Ther 2001 8 (21):1601-1608; Dao, Ciencia Transl Med 2013 5 (176): 176ra33; Tassev, Cancer Gene Ther 2012 19 (2): 84-100). Por ejemplo, el anticuerpo tipo TCR puede ser identificado a partir de cribado de una librería, tal como una como una librería scFv humana.

Varios aspectos de las composiciones y métodos de la presente se describen con más detalle a continuación. Definiciones adicionales se establecen a lo largo de la especificación.

Moléculas de Anticuerpos

En una modalidad, la molécula de anticuerpo se une a un CD73 de mamífero, por ejemplo humano. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo se une a un epítopo, por ejemplo, epítopo lineal o conformacional, por ejemplo, un epítopo como se describe aquí, en CD73.

Tal como se utiliza en la presente, el término “molécula de anticuerpo” se refiere a una proteína, por ejemplo, una cadena de inmunoglobulina o fragmento de la misma, que comprende al menos una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina. El término “molécula de anticuerpo” incluye, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal (que incluye un anticuerpo de longitud completa que tiene una región Fc de inmunoglobulina). En una modalidad, una molécula de anticuerpo comprende un anticuerpo de longitud completa, o una cadena de inmunoglobulina de longitud completa. En una modalidad, una molécula de anticuerpo comprende un fragmento de unión a antígeno o funcional de un anticuerpo de longitud completa, o una cadena de inmunoglobulina de longitud completa.

Como se usa en el presente documento, una molécula de anticuerpo se une a un antígeno ya que tal unión es entendida por un experto en la técnica. En una modalidad, un anticuerpo se une a un antígeno con una constante de disociación (KD) de aproximadamente 1×10^3 M o menos, 1×10^4 M o menos, o 1×10^5 M o menos.

En una modalidad, una molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífica y se une a un único epítopo, por ejemplo, una molécula de anticuerpo monoespecífico que tiene una pluralidad de secuencias de dominio variable de inmunoglobulina, cada una de las cuales se une al mismo epítopo.

En una modalidad una molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo multiespecífica, por ejemplo, que comprende una pluralidad de secuencias de dominio variable de inmunoglobulina, en donde una primera secuencia de dominio variable de inmunoglobulina de la pluralidad tiene especificidad de unión con un primer epítopo y una segunda secuencia de dominio variable de inmunoglobulina de la pluralidad tiene especificidad de unión con un segundo epítope. En una modalidad, el primer y segundo epítopos están en el mismo antígeno, por ejemplo, la misma proteína (o subunidad de una

proteína multimérica). En una modalidad, el primero y segundo epítopos se solapan o se superponen sustancialmente. En una modalidad, el primer y segundo epítopos no se superponen o no se superponen sustancialmente. En una modalidad, el primer y segundo epítopos están en diferentes antígenos, por ejemplo, las diferentes proteínas (o diferentes subunidades de una proteína multimérica). En una modalidad, una molécula de anticuerpo multiespecífica comprende un tercer, cuarto o quinto dominio variable de inmunoglobulina. En una modalidad, una molécula de anticuerpo multiespecífico es una molécula de anticuerpo biespecífico, una molécula de anticuerpo triespecífico, o molécula de anticuerpo tetraespecífico.

En una modalidad, una molécula de anticuerpo multiespecífico es una molécula de anticuerpo biespecífico. Un anticuerpo biespecífico tiene especificidad con no más de dos antígenos. Una molécula de anticuerpo biespecífico se caracteriza por una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina que tiene especificidad de unión con un primer epítopo y una segunda secuencia de dominio variable de inmunoglobulina que tiene especificidad de unión con un segundo epítopo. En una modalidad, el primer y segundo epítopos están en el mismo antígeno, por ejemplo, la misma proteína (o subunidad de una proteína multimérica). En una modalidad, el primero y segundo epítopos se solapan o se superponen sustancialmente. En una modalidad, el primer y segundo epítopos no se superponen o no se superponen sustancialmente. En una modalidad, el primer y segundo epítopos están en diferentes antígenos, por ejemplo, las diferentes proteínas (o diferentes subunidades de una proteína multimérica). En una modalidad, una molécula de anticuerpo biespecífico comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada y una secuencia de dominio variable de cadena ligera que tienen especificidad de unión con un primer epítopo y una secuencia de dominio variable de cadena pesada y una secuencia de dominio variable de cadena ligera que tienen especificidad de unión con un segundo epítopo. En una modalidad, una molécula de anticuerpo biespecífico comprende la mitad de un anticuerpo que tiene especificidad de unión con un primer epítopo y la mitad de un anticuerpo que tiene especificidad de unión con un segundo epítopo. En una modalidad, una molécula de anticuerpo biespecífico comprende la mitad de un anticuerpo, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión con un primer epítopo y la mitad de un anticuerpo, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión con un segundo

epítopo. En una modalidad, una molécula de anticuerpo biespecífico comprende un scFv, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión con un primer epítopo y un scFv, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión con un segundo epítopo.

En una modalidad, una molécula de anticuerpo comprende un diacuerpo, y una molécula de cadena única, así como un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo (por ejemplo, Fab, F (ab')$_2$, y Fv). Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede incluir una secuencia de dominio variable de cadena pesada (H) (abreviada en la presente como VH), y una secuencia de dominio variable de cadena ligera (L) (abreviada en la presente como VL). En una modalidad, una molécula de anticuerpo comprende o consiste en una cadena pesada y una cadena ligera (conocida en la presente como la mitad de un anticuerpo). En otro ejemplo, una molécula de anticuerpo incluye dos secuencias de dominio variable de cadena pesada (H) y dos secuencia de dominio variable de cadena ligera (L), formando así dos sitios de unión a antígeno, tales como Fab, Fab', F(ab')$_2$, Fc, Fd, Fd', Fv, anticuerpos de cadena sencilla (scFv por ejemplo), anticuerpos de dominio variable único, diacuerpos (Dab) (bivalentes y biespecíficos), y anticuerpos quiméricos (por ejemplo, humanizados), que pueden producirse por la modificación de anticuerpos enteros o los sintetizados de novo que utilizan tecnologías de ADN recombinante. Estos fragmentos de anticuerpos funcionales retienen la capacidad de unirse selectivamente con su antígeno o receptor respectivo. Anticuerpos y fragmentos de anticuerpos pueden ser de cualquier clase de anticuerpos, que incluyen, pero no lse limitan a, IgG, IgA, IgM, IgD, e IgE, y de cualquier subclase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, e IgG4) de anticuerpos. Una preparación de moléculas de anticuerpo puede ser monoclonal o policlonal. Una molécula de anticuerpo también puede ser un anticuerpo humano, humanizado, injertado con CDR, o generado in vitro. El anticuerpo puede tener una región constante de cadena pesada elegida entre, por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. El anticuerpo también puede tener una cadena ligera elegida a partir de, por ejemplo, kappa o lambda. El término "inmunoglobulina" (Ig) se utiliza indistintamente con el término "anticuerpo" en la presente.

Ejemplos de fragmentos de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo incluyen: (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')$_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos

Fab unidos por un puente de disulfuro en la región de bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un único brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento de diacuerpo (dAb), que consiste en un dominio VH; (vi) un dominio variable de camélido o camelizado; (vii) una cadena Fv única (scFv), véase, por ejemplo, Bird (1988) 1988, Science 242:423-426; y Huston, *(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883);* (viii) un anticuerpo de dominio único. Estos fragmentos de anticuerpo pueden obtenerse utilizando cualquier método adecuado, que incluye técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, y los fragmentos pueden seleccionarse para utilidad del mismo modo que anticuerpos intactos.

El término “anticuerpo” incluye moléculas intactas así como fragmentos funcionales de las mismas. Regiones constantes de los anticuerpos pueden alterarse, por ejemplo, mutarse, para modificar las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, para aumentar o disminuir uno o más de: unión del receptor Fc, glicosilación de anticuerpos, el número de residuos de cisteína, la función de células efectoras, o la función de complemento).

Los anticuerpos divulgados en la presente también pueden ser anticuerpos de dominio sencillo. Anticuerpos de dominio único pueden incluir anticuerpos cuyas regiones determinantes de complementariedad son parte de un polipéptido de dominio único. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos de cadena pesada, anticuerpos naturalmente desprovistos de cadenas ligeras, anticuerpos de dominio único derivados de anticuerpos convencionales de 4-cadenas, anticuerpos modificados y andamios de dominio único distintos de los derivados de anticuerpos. Anticuerpos de dominio único pueden ser cualquiera de la técnica, o cualquiera de anticuerpos futuros de dominio único. Las moléculas de dominio único pueden derivarse a partir de cualquier especie, que incluye, pero no se limita a ratón, humano, camello, llama, pescado, tiburón, cabra, conejo y bovino. De acuerdo con otro aspecto de la invención, un anticuerpo de dominio único es un anticuerpo de dominio único de origen natural conocido como anticuerpo de cadena pesada desprovista de cadenas ligeras. Por ejemplo, tales anticuerpos de dominio único se describen en WO 9404678. Por razones de claridad, este dominio variable derivado a partir de un anticuerpo de cadena pesada naturalmente carente de cadena ligera se conoce en la presente como un VHH o nanocuerpo para distinguirlo del VH convencional de cuatro

inmunoglobulinas de cadena. Tal molécula VHH puede derivarse a partir de anticuerpos cultivados en especies Camélidas, por ejemplo, en camello, llama, dromedario, alpaca y guanaco. Otras especies, además de los *Camelidae* pueden producir anticuerpos de cadena pesada naturalmente desprovistos de cadena ligera; tales VHHs están dentro del alcance de la invención.

Las regiones VH y VL pueden subdividirse en las regiones de hipervariabilidad, denominadas “regiones determinantes de la complementariedad” (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR o FW).

La extensión de la región marco y las CDR ha sido definida con precisión mediante una serie de métodos (véase, Kabat, EA, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta Edición, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., Publicación NIH No 91-3242: Chothia, C. (1987) *J. Mol. Biol*. 196:901-917; y la definición de AbM utilizada por el software de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular. Véase, en general, por ejemplo, Secuencia de Proteínas y Análisis de Estructuras de Dominios Variables de Anticuerpos. En: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. y Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg).

Los términos “región determinante de complementariedad,” y “CDR”, como se utilizan en la presente se refieren a las secuencias de aminoácidos dentro de las regiones variables de anticuerpos que confieren especificidad de antígenos y afinidad de unión. En algunas modalidades, existen tres CDR en cada región variable de cadena pesada (HCDR1, HCDR y HCDR3) y tres CDR en cada región variable de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3).

Los límites precisos de las secuencias de aminoácidos de una CDR dada se puede determinar utilizando cualquiera de los esquemas conocidos, incluyendo los descritos por Kabat (1991), “Secuencias de Proteínas de Interés Inmunológico,” quinta Ed. Servicio de Salud Pública, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD (esquema de numeración “Kabat”), Al-Lazikani, (1997) JMB 273.927-948 (esquema de numeración de “Chothia”). Como se utiliza en la presente, las CDR definidas según el esquema de numeración “Chotia” también son conocidas algunas veces como “bucles hipervariables.”

Por ejemplo, bajo Kabat, los residuos aminoácidos CDR en el dominio variable de cadena pesada (VH) están enumerados 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2), y 95-102

(HCDR3); y los residuos aminoácidos CDR en el dominio variable de cadena ligera (VL) están enumerados 24-34 (CLDR1), 50-56 (LCDR2) y 89-97 (LCDR3). Bajo Chothia los residuos aminoácidos CDR en la VH están enumerados 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCDR2), y 95-102 (HCDR3); y los residuos aminoácidos en VL están enumerados 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2), y 91-96 (LCDR3). Al combinar las definiciones de CDR tanto de Kabat como de Chothia, las CDR constan de residuos aminoácidos 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2), y 95-102 (HCDR3) en VH humano y residuos aminoácidos 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2), y 89-97 (LCDR3) en VL humano.

Bajo todas las definiciones, cada VH y VL típicamente incluyen tres CDR y cuatro FRs, dispuestas del extremo amino-terminal al extremo carboxi-terminal en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Generalmente, a menos que se indique específicamente, las moléculas de anticuerpo anti-CD73 pueden incluir cualquier combinación de una o más CDR de Kabat, CDR de Chothia, combinación de CDR de Kabat y Chothia, CDR de IMGT, y/o una definición alternativa, por ejemplo, descrita en la Tabla 1.

Como se utiliza en la presente, una “secuencia de dominio variable de inmunoglobulina” se refiere a una secuencia de aminoácidos que puede formar la estructura de un dominio variable de inmunoglobulina. Por ejemplo, la secuencia puede incluir toda o parte de la secuencia de aminoácidos de un dominio variable de origen natural. Por ejemplo, la secuencia puede o no incluir uno, dos, o más aminoácidos de extremo N- o C-terminal, o puede incluir otras alteraciones que son compatibles con la formación de la estructura de proteína.

El término “sitio de unión a antígeno” se refiere a la parte de una molécula de anticuerpo que comprende determinantes que forman una interfaz que se une al polipéptido CD-73, o un epítopo del mismo. Con respecto a las proteínas (o miméticos de proteínas), el sitio de unión a antígeno incluye típicamente uno o más bucles (de al menos, por ejemplo, cuatro aminoácidos o miméticos de aminoácidos) que forman una interfaz que se une al polipéptido CD73. Típicamente, el sitio de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo incluye al menos una o dos CDR y/o bucles hipervariables, o más típicamente al menos tres, cuatro, cinco o seis CDR y/o bucles hipervariables.

Como se utiliza en este documento, el término “numeración UE” se refiere a la convención de numeración UE para las regiones constantes de un anticuerpo, como se describe en Edelman, G.M., Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85 (1969) y Kabat, En “Sequences of Proteins of Immunological Interest”, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 5ª edición, 1991.

Los términos “competir” o “cross-competencia” se utilizan indistintamente en este documento para referirse a la capacidad de una molécula de anticuerpo para interferir con la unión de una molécula de anti-CD73 anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo anti-CD73 molécula de anticuerpo proporcionado en este documento, a una diana, por ejemplo, CD73 humano. La interferencia con la unión puede ser directa o indirecta (por ejemplo, a través de una modulación alostérica de la molécula de anticuerpo o la diana). La medida en que una molécula de anticuerpo es capaz de interferir con la unión de otra molécula de anticuerpo al blanco, y por tanto, si se puede decir la competencia, se puede determinar usando un ensayo de unión competitiva, por ejemplo, un ensayo de citometria de flujo, un ensayo ELISA o BIACORE. En algunas modalidades, un ensayo de unión competitiva es un ensayo cuantitativo de la competencia. En algunas modalidades, se dice que una primera molécula de anticuerpo anti-CD73 compite por la unión a la diana con una segunda molécula de anticuerpo anti-CD73 cuando la unión de la primera molécula de anticuerpo a la diana se reduce en un 10% o más, por ejemplo, 20% o más, 30% o más, 40% o más, 50% o más, 55% o más, 60% o más, 65% o más, 70% o más, 75% o más, 80% o más, 85% o más, 90% o más, 95% o más, 98% o más, 99% o más en un ensayo de unión de competencia (por ejemplo, un ensayo de competición descrito en la presente).

Tal como se utiliza aquí, el término “epítopo” se refiere a las fracciones de un antígeno (por ejemplo, CD73 humano) que interactúan específicamente con una molécula de anticuerpo. Tales fracciones, también conocidas en la presente como determinantes epitópicos, típicamente comprenden, o son parte de, elementos tales como cadenas laterales de aminoácidos o cadenas laterales de azúcar. Un determinante epitópico puede definirse por métodos conocidos en la técnica o descritos en este documento, por ejemplo, por cristalografía o por intercambio de hidrógeno-deuterio. Al menos una o algunas de las fracciones en la molécula de anticuerpo, que interactúan específicamente con un determinante epitópico, se encuentran normalmente en una CDR (s). Normalmente un

epítopo tiene características estructurales tridimensionales específicas. Normalmente un epítopo tiene características de carga específicas. Algunos epítopos son epítopos lineales mientras que otros son epítopos conformacionales.

En una modalidad, un determinante epitópico es un resto en el antígeno, por ejemplo, tal como una cadena lateral de aminoácidos o una cadena lateral de azúcar, o parte del mismo, que cuando el antígeno y la molécula de anticuerpo se co-cristalizan, está dentro de una distancia predeterminada, por ejemplo, dentro de 5 Angstroms, de un resto en la molécula de anticuerpo, denominado en este documento como un "determinante epitópico cristalográfico." Los determinantes epitópicos cristalográficos de un epítopo colectivamente se denominan el "epítopo cristalográfico."

Una primera molécula de anticuerpo se une al mismo epítopo que una segunda molécula de anticuerpo (por ejemplo, una molécula de anticuerpo de referencia, *por ejemplo,* una molécula de anticuerpo descrita en este documento) si el primer anticuerpo interactúa con los mismos determinantes epitópicos en el antígeno como lo hace el segundo anticuerpo o anticuerpo de referencia, por ejemplo, cuando la interacción se mide de la misma manera tanto para el segundo anticuerpo como para el anticuerpo de referencia. Los epítopos que se superponen comparten al menos un determinante epitópico. Una primera molécula de anticuerpo se une a un epítopo traslapante con una segunda molécula de anticuerpo (por ejemplo, una molécula de anticuerpo de referencia, por ejemplo, un anticuerpo descrito en este documento) cuando ambas moléculas de anticuerpo interactúan con un determinante epitópico común. Una primera y una segunda molécula de anticuerpo (por ejemplo, una molécula de anticuerpo de referencia, por ejemplo, una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento) se une sustancialmente a epítopos traslapantes si al menos la mitad de los determinantes epitópicos del segundo anticuerpo o anticuerpo de referencia se encuentran como determinantes epitópicos en el epítopo del primer anticuerpo. Una primera y una segunda molécula de anticuerpo (por ejemplo, una molécula de anticuerpo de referencia, por ejemplo, una molécula de anticuerpo descrita en este documento) se une sustancialmente al mismo epítopo si la primera molécula de anticuerpo se une al menos a la mitad de los determinantes del núcleo epitópico del epítopo del segundo anticuerpo o anticuerpo de referencia, en donde los determinantes de núcleo

epitópico se definen mediante, por ejemplo, la cristalografía o intercambio de hidrógeno-deuterio.

Como se utiliza en el presente documento, una molécula de anticuerpo “reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio” en un fragmento de antígeno cuando el intercambio de hidrógeno-deuterio en el fragmento de antígeno en presencia de la molécula de anticuerpo es menor que el intercambio de hidrógeno- deuterio en el fragmento de antígeno en ausencia de la molécula de anticuerpo, medida en un ensayo de intercambio de hidrógeno-deuterio.

Como se utiliza en la presente, una reducción en “el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio” está determinada por el nivel de intercambio de hidrógeno-deuterio normalizado (Da por residuo) en un fragmento de antígeno en ausencia de un anticuerpo menos el nivel de intercambio de hidrógeno-deuterio normalizado (Da por residuo) en el fragmento de antígeno en presencia del anticuerpo.

Los términos “anticuerpo monoclonal” o “composición de anticuerpo monoclonal” como se utilizan en la presente se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpos de composición molecular única. Una composición de anticuerpo monoclonal muestra una sola especificidad y afinidad de unión para un epítopo particular. Un anticuerpo monoclonal puede prepararse mediante tecnología de hibridomas o por métodos que no utilizan la tecnología de hibridoma (por ejemplo, métodos recombinantes).

Una proteína “efectivamente humana” es una proteína que no evoca una respuesta de anticuerpos neutralizantes, por ejemplo, la respuesta de anticuerpo anti-murino humano (HAMA). HAMA puede ser problemático en un número de circunstancias, por ejemplo, si la molécula de anticuerpo se administra repetidamente, por ejemplo, en el tratamiento de un condición de enfermedad crónica o recurrente. Una respuesta HAMA puede hacer la administración de anticuerpos repetida potencialmente ineficaz debido a una mayor depuración de anticuerpos a partir del suero (véase, por ejemplo, Saleh, *Cancer Immunol*. Immunother., 32: 180 - 190 (1990)) y también debido a las reacciones alérgicas potenciales (véase, por ejemplo, LoBuglio, Hybridoma, 5: 5117-5123 (1986)).

La molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo policlonal o monoclonal. En otras modalidades, el anticuerpo puede producirse de forma recombinante, por ejemplo, producido mediante la presentación de levaduras, presentación de fagos o por métodos

combinatorios. Alternativamente, tales anticuerpos se pueden seleccionar a partir de sistemas de presentación de anticuerpos basados en levaduras sintéticas, tales como los descritos en, por ejemplo, Y. Xu, direccionando la poliespecificidad de anticuerpos seleccionados de un sistema de presentación de levadura in vitro: basado en FACS, selección de alto rendimiento y herramienta analítica. PEDS 26.10, 663-70 (2013); WO2009036379; WO2010105256; y WO2012009568, incorporado en la presente como referencia en su totalidad.

En una modalidad, el anticuerpo es un anticuerpo completamente humano (por ejemplo, un anticuerpo producido mediante la presentación de levaduras, un anticuerpo producido por la presentación en fagos, o un anticuerpo fabricado en un ratón que ha sido genéticamente modificado para producir un anticuerpo a partir de una secuencia de inmunoglobulina humana) o un anticuerpo no humano, por ejemplo, un anticuerpo de roedor (ratón o rata), cabra, primate (por ejemplo, mono), camello. Los métodos de producción de anticuerpos de roedores son conocidos en la técnica.

Anticuerpos monoclonales humanos pueden generarse utilizando ratones transgénicos que llevan génes de inmunoglobulina humanos en lugar del sistema murino. Esplenocitos de estos ratones trasngenicos inmunizados con el antígeno de interes se utilizan para producir hibridomas que secretan mAbs humanas con afinidades especificas a epitopos de una proteina humana (ver, por ejemplo, Wood. Solicitud Internacional WO 91/00906, Kucherlapati, publicación PCT WO 91/10741; Lonberg, Solicitud Internacional WO 92/03918; Kay, Solicitud Internacional 92/03917; Lonberg, N., 1994 Nature 368:856-859; Green, L.L., 1994 Nature Genet. 7:13-21; Morrison, S.L., 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU 81:6851-6855; Bruggeman, 1993 Year Immunol 7:33-40; Tuaillon, 1993 PNAS 90:3720-3724; Bruggeman, 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326).

Un anticuerpo puede ser uno en el que la región variable, o una porción del mismo, por ejemplo, las CDR, se generan en un organismo no humano, por ejemplo, una rata o ratón. Anticuerpos quiméricos, injertados con CDR, y humanizados están dentro de la invención. Los anticuerpos generados en un organismo no humano, por ejemplo, una rata o ratón, y luego modificados, por ejemplo, en la región marco variable o constante, para disminuir la antigenicidad en un ser humano se encuentran dentro de la invención.

Los anticuerpos se pueden producir mediante cualquiera de las técnicas de ADN recombinante adecuadas conocidas en la técnica (ver Robinson, Publicación de Patente Internacional PCT/US86/02269; Akira, Solicitud de Patente Europea 184.187; Taniguchi, M., Solicitud de Patente Europea 171,496; Morrison, Solicitud de Patente Europea 173.494; Neuberger, Solicitud Internacional WO 86/01533; Cabilly, Patente EE.UU No. 4.816.567; Cabilly, Solicitud de Patente Europea 125,023; Better, (1988 Science 240:1041-1043); Liu, (1987) PNAS 84:3439-3443; Liu, 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun, (1987) PNAS 84:214-218; Nishimura, 1987, Canc. Res. 47:999-1005; Wood, (1985) Nature 314:446-449; y Shaw, 1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559).

Un anticuerpo humanizado o injertado con CDR tendrá al menos una o dos, pero generalmente todas las tres CDR receptoras (de cadenas de immuoglobulina pesadas y/o ligeras) sustituidas con una CDR donante. El anticuerpo puede ser sustituido por al menos una parte de una CDR no humana o sólo algunas de las CDR pueden reemplazarse por CDR no humanas. Sólo es necesario reemplazar el número de CDR requeridas para la unión del anticuerpo humanizado a CD73. En algunas modalidades, el donante es un anticuerpo de roedor, por ejemplo, un anticuerpo de rata o de ratón, y el receptor es un armazón humano o un marco de consenso humano. Típicamente, la inmunoglobulina que proporciona las CDR se denomina el “donante” y la inmunoglobulina que proporciona el marco se llama “aceptor”. En una modalidad, la inmunoglobulina donante es un (por ejemplo, de roedor) no-humano. El marco aceptor es un marco de origen natural (por ejemplo, un humano) o un marco de consenso, o una secuencia de 85% aproximadamente o más, por ejemplo, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma.

Tal como se utiliza en la presente, el término “secuencia de consenso” se refiere a la secuencia formada a partir de los aminoácidos que se producen más frecuentemente (o nucleótidos) en una familia de secuencias relacionadas (Véase, por ejemplo, Winnaker, From Genes a Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Alemania 1987). En una familia de proteínas, cada posición en la secuencia de consenso está ocupada por el aminoácido que se produce con más frecuencia en esa posición en la familia. Si dos aminoácidos se producen igualmente con frecuencia, cualquiera puede incluirse en la secuencia de consenso. Un “marco de consenso” se refiere a la región marco en la secuencia de inmunoglobulina de consenso.

Un anticuerpo puede humanizarse por métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Morrison, SL, 1985, Science 229: 1202-1207, por Oi, 1986, BioTechniques 4:214, y por Queen, EE.UU 5.585.089, EE.UU 5.693.761 y EE.UU 5.693.762, los contenidos de todos se incorporan en la presente como referencia).

Los anticuerpos humanizados o injertados con CDR pueden producirse mediante injerto de CDR o la sustitución de CDR, en donde uno, dos, o todas las CDR de una cadena de inmunoglobulina pueden ser reemplazadas. Véase, por ejemplo, la Patente EE.UU. 5.225.539; Jones, 1986 Nature 321: 552-525; Verhoeyan, 1988 Science 239: 1534; Beidler, 1988 J. Immunol. 141: 4053-4060; Winter EE.UU. 5.225.539, el contenido de los cuales se incorpora en la presente expresamente por referencia.

También dentro del alcance de la invención están los anticuerpos humanizados en que los aminoácidos específicos han sido sustituidos, eliminados o añadidos. Los criterios para seleccionar aminoácidos del donante se describen en US 5.585.089, por ejemplo, columnas 12-16 de US 5.585.089, por ejemplo, columnas 12-16 de US 5.585.089, los contenidos de los cuales se incorporan en la presente como referencia. Otras técnicas para la humanización de anticuerpos se describen en Padlan, EP 519596 A1, publicado el 23 de diciembre de 1992.

La molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo de cadena única. Un anticuerpo de cadena única (scFv) puede ser modificado (véase, por ejemplo, Colcher, D. (1999) Ann NY Acad Sci 880: 263-80; y Reiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2: 245-52). El anticuerpo de cadena única puede ser dimerizado o multimerizado para generar anticuerpos multivalentes que tienen especificidades para diferentes epítopos de la misma proteína diana.

En aún otras modalidades, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena pesada elegida a partir de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, y IgE; en particular, elegidas a partir de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada (por ejemplo, humanas) de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En otra modalidad, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena ligera elegida a partir de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena ligera (por ejemplo, humanas) de kappa o lambda. La región constante puede ser alterada, por ejemplo, mutada, para modificar las propiedades del anticuerpo (por ejemplo,

para aumentar o disminuir uno o más de: Unión al receptor Fc, glicosilación de anticuerpos, el número de residuos de cisteína, la función de células efectoras, y/o función de complemento). En algunas modalidades, el anticuerpo tiene: una función efectora y puede fijar el complemento. En otras modalidades, el anticuerpo no recluta células efectoras o fija el complemento. En ciertas modalidades, el anticuerpo tiene capacidad reducida o ninguna capacidad para unirse a un receptor Fc. Por ejemplo, puede ser un isotipo o subtipo, fragmento u otro mutante, que no soporta la unión a un receptor Fc, por ejemplo, tiene una región de unión al receptor Fc mutagenizada o eliminada.

Los métodos para alterar una región constante de anticuerpo son conocidos en la técnica. Los anticuerpos con función alterada, por ejemplo, afinidad alterada por un ligando efector, tal como FcR en una célula, o el componente C1 de complemento pueden ser producidos mediante el reemplazo de al menos un residuo de aminoácidos en la porción constante del anticuerpo con un residuo diferente (ver, por ejemplo, EP 388.151 A1, Pat. EE.UU No. 5.624.821 y Pat. EE.UU No. 5.648.260, los contenidos de los cuales se incorporan en la presente como referencia). No. 5.624.821 y Patente EE.UU. No. 5.648.260, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia). También se contemplan mutaciones de aminoácidos que estabilizan la estructura del anticuerpo, tales como S228P (numeración UE) en IgG4 humana. Tipos similares de alteraciones pueden describirse lo cual si se aplica a los murinos, u otras especies de inmunoglobulinas pueden reducir o eliminar estas funciones.

Una molécula de anticuerpo puede derivarse o enlazarse a otra molécula funcional (por ejemplo, otro péptido o proteína). Como se utiliza en la presente, una molécula de anticuerpo “derivada” es una que ha sido modificada. Los métodos de derivatización incluyen, pero no se limitan a la adición de una fracción fluorescente, un radionucleótido, una toxina, una enzima o un ligando de afinidad tal como biotina. Por consiguiente, las moléculas de anticuerpo de la invención pretenden incluir formas derivatizadas y de otra manera modificadas de los anticuerpos descritos en la presente, incluyendo moléculas de inmunoadhesión. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede estar unida funcionalmente (por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra manera) a una o más entidades moleculares, tales como otro anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico o un diacuerpo), un agente detectable, un agente citotóxico, un

agente farmacéutico, y/o una proteína o péptido que puede mediar la asociación del anticuerpo o porción de anticuerpo con otra molécula (tal como una región de núcleo de la estreptavidina o una etiqueta de polihistidina).

Un tipo de molécula de anticuerpo derivatizado se produce por el entrecruzamiento de dos o más anticuerpos (del mismo tipo o de diferentes tipos, por ejemplo, para crear anticuerpos biespecíficos). Los enlazadores cruzados adecuados incluyen aquellos que son heterobifuncionales, que tienen dos grupos claramente reactivos separados por un espaciador apropiado (por ejemplo, éster de m-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida) o homobifuncional (por ejemplo, suberato de disuccinimidilo). Tales enlazadores están disponibles en Pierce Chemical Company, Rockford, Ill.

Agentes detectables útiles con los que una molécula de anticuerpo de la invención pueden derivatizarse (o etiquetarse) para incluir compuestos fluorescentes, diversas enzimas, grupos prostéticos, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, átomos metálicos de emisión flouorescente, por ejemplo, europio (Eu), y otros antanidas, y materiales radiactivos (descritos a continuación). Agentes fluorescentes detectables de ejemplo incluyen fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, cloruro de 5dimetilamina-1-naftalenosulfonilo, ficoeritrina y similares. Un anticuerpo también puede derivatizarse con enzimas detectables, tales como fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano, β-galactosidasa, acetilcolinesterasa, oxidasa de glucosa y similares. Cuando un anticuerpo se derivatiza con una enzima detectable, se detecta mediante la adición de reactivos adicionales que la enzima utiliza para producir un producto de reacción detectable. Por ejemplo, cuando el agente detectable de peroxidasa de rábano está presente, la adición de peróxido de hidrógeno y diaminobencidina conduce a un producto de reacción coloreado, que es detectable. Una molécula de anticuerpo también puede derivatizarse con un grupo prostético (por ejemplo, estreptavidina/biotina y avidina/biotina). Por ejemplo, un anticuerpo puede derivatizarse con biotina, y detectarse a través de medidas indirectas de unión a avidina o estreptavidina. Ejemplos de materiales fluorescentes adecuados incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de un material luminiscente incluye luminol; y ejemplos de materiales bioluminiscentes incluyen luciferasa, luciferina, y aequorina.

La molécula de anticuerpo etiquetado se puede utilizar, por ejemplo, de manera de diagnóstico y/o experimentalmente en una serie de contextos, que incluyen (i) para aislar un antígeno predeterminado por técnicas estándar, tales como cromatografía de afinidad o inmunoprecipitación; (ii) para detectar un antígeno predeterminado (por ejemplo, en un lisado celular o sobrenadante celular) con el fin de evaluar la abundancia y patrón de expresión de la proteína; (iii) para monitorear los niveles de proteína en el tejido como parte de un procedimiento de ensayo clínico, por ejemplo, para determinar la eficacia de un régimen de tratamiento dado.

Una molécula de anticuerpo puede conjugarse a otra entidad molecular, típicamente una etiqueta o un agente terapéutico (por ejemplo, inmunomodulatorio, inmunoestimulatorio, citotóxico o citostático) o fracción. Los isótopos radiactivos se pueden utilizar en aplicaciones de diagnóstico o terapéuticas. Los isótopos radiactivos que se pueden acoplar a los anticuerpo anti-CD73 incluyen, pero no se limitan a emisores α-, β-, o γ, o emisores-β y -γ. Tales isotopos radioactivos incluyen, pero no se limitan a yodo (^{131}I o ^{125}I), itrio (^{90}Y), lutenio (^{177}Lu), actinio(^{225}Ac), praseodimio, astatina (^{211}At), renio (^{186}Re), bismuto (^{212}Bi o ^{213}Bi), indio (^{111}In), tecnio (^{99} mTc), fósforo (^{32}P), rodio (^{188}Rh), azufre (^{35}S), carbono (^{14}C), tritio (^{3}H), cromio (^{51}Cr), cloro (^{36}Cl), cobalto (^{57}Co o ^{58}Co), hierro (^{59}Fe), selenio (^{75}Se), o galio (^{67}Ga). Radioisotopos étiles como agentes terapéuticos incluyen ittrio (^{90}Y), lutetio (^{177}Lu), actinio (^{225}Ac), praseodimio, astatina (^{211}At), renio (^{186}Re), bismuto (^{212}Bi o ^{213}Bi), y rodio (^{188}Rh). Los radioisótopos útiles como etiquetas, por ejemplo, para su uso en el diagnóstico, incluyen yodo (^{131}I o ^{125}I), indio (^{111}In), tecnecio (^{99}mTc), fósforo (^{32}P), carbono (^{14}C), y tritio (^{3}H), o uno o más de los isótopos terapéuticos enumerados anteriormente.

La invención proporciona moléculas de anticuerpos radio etiquetadas y métodos de etiquetado de las mismas. En una modalidad, se divulga un método de etiquetado de una molécula de anticuerpo. El método incluye poner en contacto una molécula de anticuerpo, con un agente quelante, para producir así un anticuerpo conjugado. El anticuerpo conjugado es radioetiquetado con un radioisótopo, por ejemplo, ^{111}Indio, ^{90}Itrio y ^{177}Lutetium, para producir con ello una molécula de anticuerpo etiquetada.

Como se discutió anteriormente, la molécula de anticuerpo puede conjugarse a un agente terapéutico. Terapéuticamente, los radioisótopos activos ya se han mencionado.

Ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen taxol, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorrubicina, daunorrubicina, dihidroxiantracindiona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puromicina, maitansinoides, por ejemplo, maitansinol (véase Pat. EE.UU No. 5.208.020), CC-1065 (véase Pat. EE.UU Nos. 5.475.092, 5.585.499, 5.846.545) y análogos u homólogos de los mismos. Los agentes terapéuticos también incluyen, pero no se limitan a, antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracilo decarbazina), agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, tiotepa clorambucil, CC-1065, melfalan, carmustina (BSNU) y lomustina (CCNU), ciclofosfamida, busulfán, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C, y cis-diclorodiamina platino (II) cisplatino (DDP), antraciclinas (por ejemplo, daunorubicina (anteriormente daunomicina) y doxorubicina), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, mitramicina y antramicina (AMC)), y agentes anti-mitóticos (por ejemplo, vincristina, vinblastina, taxol y maitansinoides).

En un aspecto, la invención presenta un método que proporciona una molécula de unión a diana que se une a un receptor CD73. Por ejemplo, molécula de unión a diana es una molécula de anticuerpo. El método incluye: proporcionar una proteína diana que comprende al menos una porción de la proteína no humana, la porción homóloga a (al menos 70, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 99% idéntica a) una parte correspondiente de una proteína diana humana, pero que difiere en por lo menos un aminoácido (por ejemplo, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, o nueve aminoácidos); la obtención de una molécula de anticuerpo que se une al antígeno; y que evalúa la eficacia del agente de unión en la actividad de modulación de la proteína diana. El método puede incluir además la administración del agente de unión (por ejemplo, molécula de anticuerpo) o un derivado (por ejemplo, una molécula de anticuerpo humanizada) a un sujeto humano.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo multi-específica (por ejemplo, biespecífica o triespecífica). Los protocolos para la generación de moléculas de anticuerpos biespecíficas o heterodiméricas son conocidas en la técnica; incluyendo pero no limitado a, por ejemplo, el enfoque “llave en la cerradura”

descrito en, por ejemplo, EE.UU. 5731168; la orientación electrostática de apareamiento de Fc como se describe en, por ejemplo, WO 09/089004, WO 06/106905 y WO 2010/129304; la formation de heterodímeros (SEED) de dominios diseñados con intercambio de cadenas como se describe en, por ejemplo, WO 07/110205; intercambio brazo de Fab como se describe en, por ejemplo, WO 08/119353, WO 2011/131746, y WO 2013/060867; conjugado de anticuerpo doble, por ejemplo, por el entrecruzamiento de anticuerpos para generar una estructura bi-específico usando un reactivo heterobifuncional que tiene un grupo amino reactivo y un grupo sulfhidrilo reactivo como se describe en, por ejemplo, EE.UU. 4433059; determinantes de anticuerpos biespecíficos generados por recombinación de anticuerpos medios (pares de cadena pesada-ligera o Fab) de diferentes anticuerpos a través del ciclo de reducción y oxidación de enlaces de disulfuro entre las dos cadenas pesadas, como se describe en, por ejemplo, EE.UU 4.444.878; anticuerpos trifuncionales, por ejemplo, tres fragmentos Fab' entrecruzados a través de grupos reactivos de sulfhidrilo, como se describe en, por ejemplo, US5273743; las proteínas de unión biosintéticas, por ejemplo, un par de scFvs entrecruzados a través de las colas de extremo C-terminal preferiblemente a través de enlaces de disulfuro o entrecruzamiento químico reactivo de grupos amino, como se describe en, por ejemplo, EE.UU 5534254; anticuerpos bifuncionales, por ejemplo, los fragmentos Fab con diferentes especificidades de unión dimerizadas a través de cremalleras de leucina (por ejemplo, c-fos y c-jun) que han reemplazado el dominio constante, como se describe en, por ejemplo, US 5582996; receptores mono- oligoespecíficos y oligovalentes y biespecíficos, por ejemplo, regiones VH-CH1 de dos anticuerpos (dos fragmentos Fab) unidos a través de un espaciador polipeptídico entre la región CH1 de un anticuerpo y la región VH del otro anticuerpo típicamente con cadenas ligeras asociadas, como se describe en, por ejemplo, US 5591828; conjugados biespecíficos de ADN-anticuerpo, por ejemplo, entrecruzamiento de anticuerpos o fragmentos Fab a través de una pieza de doble hebra de ADN, como se describe en, por ejemplo, US 5635602; las proteínas de fusión biespecíficas, por ejemplo, un constructo de expresión que contiene dos scFv con un enlazador péptido helicoidal hidrófilo entre ellos y una región constante completa, como se describe en, por ejemplo, US 5637481; proteínas de unión multivalente y multiespecífica, por ejemplo, un dímero de polipéptidos que tienen un primer dominio con la región de unión de la región variable de

cadena pesada de Ig, y segundo dominio con la región de unión de la región variable de cadena ligera de Ig, generalmente denominados diacuerpos (las estructuras de orden superior también se divulgan creando moléculas biespecífcas, triespecíficas, o tetraespecíficas, como se describe en, por ejemplo, US 5837242; los constructos de minianticuerpos con cadenas VL y VH enlazadas además conectadas con los espaciadores de péptidos a una región bisagra del anticuerpo y región CH3, que puede ser dimerizada para formar moléculas biespecíficas/multivalentes, como se describe en, por ejemplo, EE.UU 5837821; loS dominios VH y VL enlazados con un enlazador peptídico corto (por ejemplo, 5 o 10 aminoácidos) o ningun enlazador en absoluto en cualquier orientación, que puede formar dímeros para formar diacuerpos biespecíficos; trímeros y tetrámeros, como se describe en, por ejemplo, EE.UU 5844094; serie de dominios VH (o dominios VL en miembros defamilia) conectados por enlaces peptídicos con grupos entrtecruzables en el extremo C-terminal asociado además con los dominios VL para formar una serie de SVF (o scFv), como se describe en, por ejemplo, EE.UU 5864019; y polipéptidos de unión de cadena única con ambos un dominio VH y un dominio VL enlazado a través de un enlazador péptido se combinan en estructuras multivalentes mediante entrecruzamiento no covalente o químico para formar, por ejemplo, estructuras homobivalentes, heterobivalentes, trivalentes y tetravalentes usando scFv o formato tipo diacuerpo, como se describe en, por ejemplo, EE.UU 5869620. Moléculas multiespecíficas y bispecíficas de ejemplo adicionales y métodos de la fabricación de las mismas se encuentran, por ejemplo, en US5910573, US 5932448, US 5959083, US 5989830, US 6005079, US 6239259, US 6294353, US 6333396, US 6476198, US 6511663, US 6670453, US 6743896, US 6809185, US 6833441, US 7129330, US 7183076, US 7521056, US 7527787, US 7534866, US 7612181, US 2002004587A1, US 2002076406A1, US 2002103345A1, US 2003207346A1, US 2003211078A1, US 2004219643A1, US 2004220388A1, US 2004242847A1, US 2005003403A1, US 2005004352A1, US 2005069552A1, US 2005079170A1, US 2005100543A1, US 2005136049A1, US 2005136051A1, US 2005163782A1, US 2005266425A1, US 2006083747A1, US 2006120960A1, US 2006204493A1, US 2006263367A1, US 2007004909A1, US 2007087381A1, US 2007128150A1, US 2007141049A1, US 2007154901A1, US 2007274985A1, US 2008050370A1, US 2008069820A1, US 2008152645A1, US 2008171855A1, US

2008241884A1, US 2008254512A1, US 2008260738A1, US 2009130106A1, US 2009148905A1, US 2009155275A1, US 2009162359A1, US 2009162360A1, US 2009175851A1, US 2009175867A1, US 2009232811A1, US 2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2, WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2, WO2007044887A2, WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1, WO2009021754A2, WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1, WO9409131A1, WO9412625A2, WO9509917A1, WO9637621A2, WO9964460A1. Los contenidos de las solicitudes anteriormente referenciadas se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo monoespecífica, biespecífica, o multiespecífica) está unida covalentemente, por ejemplo, fusionada, a otro socio por ejemplo, una proteína, por ejemplo, una, dos o más citoquinas, por ejemplo, como una molécula de fusión, por ejemplo, una proteína de fusión.

Una “proteína de fusión” y un “polipéptido de fusión” se refiere a un polipéptido que tiene al menos dos porciones covalentemente unidas entre sí, donde cada una de las porciones es un polipéptido que tiene una propiedad diferente. La propiedad puede ser una propiedad biológica, como la actividad *in vitro* o *in vivo*. La propiedad también puede ser una propiedad química o física simple, tal como unión a una molécula diana, catálisis de una reacción, etc. Las dos porciones se pueden enlazar directamente por un enlace peptídico único o a través de un enlazador peptídico, pero se encuentran en el marco de lectura junto con el otro.

Esta invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la molécula de anticuerpo anterior, vectores y células huésped de los mismos. La molécula de ácido nucleico incluye pero no se limita a ARN, ADN genómico y ADNc.

Moléculas de Anticuerpo anti-CD73 de Ejemplo

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende al menos una región de unión a antígeno, por ejemplo, una región variable o un fragmento de unión a antígeno de la misma, de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939,

430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado mediante una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende al dos, tres o cuatro, regiones variables de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado mediante una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende al menos una o dos regiones variables de cadena pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado mediante una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende al menos una o dos regiones variables de cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado mediante una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye una región constante de cadena pesada para una IgG4, por ejemplo, una IgG4 humana. En otra modalidad, la IgG4 humana incluye una sustitución (por ejemplo, una sustitución de Ser a Pro) en la posición 228 de acuerdo con la numeración UE. En aún otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye una región constante de cadena pesada para una IgG4, por ejemplo, una IgG1 humana. En una modalidad, la IgG1 humana incluye una sustitución

(ej. una sustitución de Asn a Ala) en la posición 297 según la numeración UE. En una modalidad, la IgG1 humana incluye una sustitución (por ejemplo, una sustitución de Asp a Ala) en la posición 265 según la numeración UE, una sustitución (por ejemplo, una sustitución de Pro a Ala) en la posición 329 según la numeración UE, o ambas. En una modalidad, la IgG1 humana incluye una sustitución (por ejemplo, una sustitución de Leu a Ala) en la posición 234 según la numeración UE, una sustitución (por ejemplo, una sustitución de Leu a Ala) en la posición 235 según la numeración UE, o ambas. En una modalidad, la región constante de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia) a la misma.

En aún otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye una región constante de cadena ligera kappa constante, por ejemplo, una región constante humana de cadena ligera kappa. En una modalidad, la región constante de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia) a la misma.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye una región constante de cadena pesada para una IgG4, por ejemplo, una IgG4 humana, y una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, una región constante de cadena ligera kappa humana, por ejemplo, una región constante de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia) a la misma. En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye una región constante de cadena pesada para una IgG1, por ejemplo, una IgG1 humana, y una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, una región constante de cadena ligera kappa humana, por ejemplo, una región constante de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia) a la misma. En una modalidad, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 297 según la

numeración de la UE (por ejemplo, una sustitución Asn a Ala). En una modalidad, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 265, según la numeración de la UE, una sustitución en la posición 329 según la numeración de la UE, o ambas (por ejemplo, una sustitución Asp a Ala en la posición 265 y/o una sustitución Pro a Ala en la posición 329). En una modalidad, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 234, según la numeración de la UE, una sustitución en la posición 235 según la numeración de la UE, o ambas (por ejemplo, una sustitución Asp a Ala en la posición 234 y/o una sustitución Leu a Ala en la posición 235).

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye una región variable de cadena pesada y una región constante, una región variable de cadena ligera y una región constante, o ambas, que comprenden la secuencia de aminoácidos de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificada por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos una, dos o tres regiones determinantes de complementariedad (CDR) de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrita en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado mediante una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende al menos una, dos, o tres regiones determinantes de complementariedad (CDR) a partir de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1. En una modalidad, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos, en relación a la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o

codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1. En ciertas modalides, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye una sustitución en una CDR de cadena pesada, por ejemplo, una o más sustituciones en una CDR1, CDR2 y/o CDR3 de la cadena pesada.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos una, dos o tres regiones determinantes de complementariedad (CDR) de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrita en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado mediante una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos una, dos, o tres CDR (o colectivamente la totalidad de las CDR) a partir de una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1. En algunas modalidades, una o más de las CDR (o colectivamente la totalidad de las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos, en relación a las CDR mostradas en la Tablas 1, o codificadas por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tablas 1. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos una, dos, o tres CDR (o colectivamente la totalidad de las CDR) a partir de una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1. En algunas modalidades, una o más de las CDR (o colectivamente la totalidad de las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos, en relación a las CDR mostradas en la Tablas 1, o codificadas por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco, o seis CDR (o colectivamente todas las CDR) a partir de una región variable de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada

en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1. En algunas modalidades, una o más de las CDR (o colectivamente la totalidad de las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos, en relación a las CDR mostradas en la Tablas 1, o codificadas por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye todas las seis CDR de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1, o CDR estrechamente relacionadas, por ejemplo, CDR que son idénticas o que tienen al menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras). En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 puede incluir cualquier CDR descrita en la presente. En ciertas modalides, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye una sustitución en una CDR de cadena pesada, por ejemplo, una o más sustituciones en una CDR1, CDR2 y/o CDR3 de la cadena pesada.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos una, dos o tres CDR de acuerdo con Kabat (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDR según la definición de Kabat como se establece en la Tabla 1) a partir de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, eliminaciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) con respecto a una, dos o tres CDR de acuerdo con Kabat mostradas en la Tabla 1.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos una, dos o tres CDR de acuerdo con Kabat (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDR según la

definición de Kabat como se establece en la Tabla 1) a partir de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o codificado por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, eliminaciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) con respecto a una, dos o tres CDR de acuerdo con Kabat mostradas en la Tabla 1.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de acuerdo con Kabat (por ejemplo, al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR según la definición de Kabat como se establece en la Tabla 1) a partir de las regiones variables de cadena ligera y pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, eliminaciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) con respecto a una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de acuerdo con Kabat *et al.* mostradas en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye las seis CDR de acuerdo con Kabat (por ejemplo, todas las seis CDR según la definición de Kabat como se establece en la Tabla 1) a partir de las regiones variables de cadena ligera y pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las

secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, eliminaciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) con respecto a todas las seis CDR de acuerdo con Kabat *et al.* mostradas en la Tabla 1. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 puede incluir cualquier CDR descrita en la presente.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de Chothia (por ejemplo, al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de una región variable de la cadena pesada de un anticuerpo descrito en la presente memoria, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o al menos los aminoácidos de aquellos bucles hipervariables que entran en contacto con CD73; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadores) con respecto a uno, dos o tres bucles hipervariables según Chothia *et al*. mostradas en la Tabla 1.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de Chothia (por ejemplo, al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de una región variable de la cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente memoria, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o al menos los aminoácidos de aquellos bucles hipervariables que entran en contacto con CD73; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadores) con respecto a uno, dos o tres bucles hipervariables según Chothia *et. al*. mostradas en la Tabla 1.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis bucles hipervariables (por ejemplo, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de las regiones variables de cadena ligera y pesada de un

anticuerpo descrito en la presente memoria, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o al menos los aminoácidos de aquellos bucles hipervariables que entran en contacto con CD73; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadores) con respecto a uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis bucles hipervariables según Chothia *et al.* mostradas en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye todos los seis bucles hipervariables (por ejemplo, todos los seis bucles hipervariables según la definición de Chothia como se presenta en la Tabla 1) de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido de 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o bucles hipervariables estrechamente relacionados, por ejemplo, bucles hipervariables que son idénticos o que tienen al menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, eliminaciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras); o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) con respecto a los seis bucles hipervariables según Chothia *et al.* mostrados en la Tabla 1. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 puede incluir cualquier bucle hipervariable descrito en la presente.

En aún otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos uno, dos o tres bucles hipervariables que tienen las mismas estructuras canónicas que el bucle hipervariable correspondiente de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398, por ejemplo, las mismas estructuras canónicas como al menos el bucle 1 y/o el bucle 2 de los dominios variables de cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo descrito en este documento. Véase, por ejemplo, Chothia *et al.* , (1992) J. Mol. Biol. 227: 799 - 817; Tomlinson, (1992) J. Mol. Biol. 227: 776-798 para descripciones de estructuras canónicas de bucle hipervariables. Estas estructuras se pueden determinar por inspección de las tablas descritas en estas referencias.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye una combinación de CDR o bucles hipervariables definidos de acuerdo con Kabat *et al.* y Chothia *et al.*.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398, de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia como se establece en la Tabla 1); o codificada por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, eliminaciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) en relación con una, dos o tres CDR o bucles hipervariables según Kabat y/o Chothia mostrados en la Tabla 1.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377 , 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398, de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia como se establece en la Tabla 1); o codificada por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, eliminaciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) en relación con una, dos o tres CDR o bucles hipervariables según Kabat y/o Chothia mostrados en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos una, dos o tres CDR de acuerdo con la definición de IMGT (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDR según la definición de IMGT como se establece en la Tabla 1) a partir de una

región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, eliminaciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) con respecto a una, dos o tres CDR de acuerdo con la definición de IMGT mostradas en la Tabla 1.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos una, dos o tres CDR de acuerdo con la definición de IMGT (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDR según la definición de IMGT como se establece en la Tabla 1) a partir de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377, 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o codificado por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, eliminaciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) con respecto a una, dos o tres CDR de acuerdo con la definición de IMGT mostradas en la Tabla 1.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de acuerdo con la definición de IMGT (por ejemplo, al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR según la definición de IMGT como se establece en la Tabla 1) a partir de las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377 , 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las

secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, eliminaciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) con respecto a una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de acuerdo con la definición de IMGT mostradas en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos todas las seis CDR de acuerdo con la definición de IMGT (por ejemplo, al menos todas las seis CDR según la definición de IMGT como se establece en la Tabla 1) a partir de las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377 , 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, eliminaciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) con respecto a todas las seis CDR de acuerdo con la definición de IMGT mostradas en la Tabla 1. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 puede incluir cualquier CDR descrita en la presente.

La molécula de anticuerpo anti-CD73 puede contener cualquier combinación de CDR o bucles hipervariables de acuerdo con las definiciones de Kabat y de Chothia.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos uno, dos, o tres bucles hipervariables de Chothia a partir de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo de la Tabla 1, o por lo menos los aminoácidos a partir de los bucles hipervariables que hacen contacto con CD73.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos uno, dos, o tres bucles hipervariables de Chothia a partir de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo de la Tabla 1, o por lo menos los aminoácidos a partir de los bucles hipervariables que hacen contacto con CD73.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos uno, dos, o tres bucles hipervariables de Kabat a partir de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo de la Tabla 1, o por lo menos los aminoácidos a partir de los bucles hipervariables que hacen contacto con CD73.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos uno, dos, o tres bucles hipervariables de Kabat a partir de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo de la Tabla 1, o por lo menos los aminoácidos a partir de los bucles hipervariables que hacen contacto con CD73.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos uno, dos, o tres bucles hipervariables de IMGT a partir de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo de la Tabla 1, o por lo menos los aminoácidos a partir de los bucles hipervariables que hacen contacto con CD73.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos uno, dos, o tres bucles hipervariables de IMGT a partir de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo de la Tabla 1, o por lo menos los aminoácidos a partir de los bucles hipervariables que hacen contacto con CD73.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis bucles hipervariables a partir de la región variable de cadena ligera y pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo de la Tabla 1 o al menos los aminoácidos a partir de los bucles hipervariables que hacen contacto con CD73.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye todos los seis bucles hipervariables de las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo de la Tabla 1, o al menos los aminoácidos a partir de los bucles hipervariables que hacen contacto con CD73, o al menos los aminoácidos a partir de los bucles hipervariables que hacen contacto con CD73, o bucles hipervariables estrechamente relacionados, por ejemplo, bucles hipervariables que son idénticos o que tienen al menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras, deleciones o inserciones).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye al menos uno, dos, o tres bucles hipervariables que tienen las mismas estructuras canónicas como el bucle hipervariable correspondiente de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo de la Tabla 1, por ejemplo, las mismas estructuras canónicas que al menos el bucle 1 y/o bucle 2 de los dominios variables de cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo descrito en la presente. Véase, por ejemplo, Chothia *et al.*, (1992) J. Mol. Biol. 227: 799-817; Tomlinson *et al.*, (1992) J. Mol. Biol. 227: 776-798 para descripciones de las estructuras canónicas de bucles hipervariables. Estas estructuras se pueden determinar por inspección de las tablas descritas en estas referencias. En una modalidad, por ejemplo, una modalidad que comprende una región variable, una CDR (por ejemplo, Chothia, Kabat, o CDR de IMGT), u otra secuencia conocida en el presente documento, por ejemplo, en la Tabla 1, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífica, una molécula de anticuerpo biespecífica, o es una molécula de anticuerpo que comprende un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, por ejemplo, la mitad de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la mitad de un anticuerpo.

En algunas modalidades, el dominio variable de cadena pesada o ligera, o ambos, de la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye una secuencia de aminoácidos, que es sustancialmente idéntica a un aminoácido descrito en la presente, por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia con una región variable de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377 , 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por una secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o que difiere al menos en 1 o 5 residuos, pero menos de 40, 30, 20 o 10 residuos, de una región variable de un anticuerpo descrito en la presente.

En ciertas modalidades, la región variable de la cadena pesada o ligera, o ambas, de la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácidos nucleicos descrita en el presente documento o un ácido nucleico que se hibridiza con una secuencia de ácidos nucleicos descrita en el presente documento (por ejemplo, una secuencia de ácidos nucleicos como se muestra en la Tabla 1) o su complemento, por ejemplo, bajo condiciones de baja rigurosidad, rigurosidad media, o alta rigorusidad, u otra condición de hibridación descrita en este documento.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende al menos una, dos, tres, o cuatro regiones de unión a antígeno, por ejemplo, regiones variables, que tienen una secuencia de aminoácidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia a la misma, o que difiere en no más de 1, 2, 5, 10, o 15 residuos de aminoácidos de las secuencias mostradas en la Tabla 1. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 incluye un dominio VH y/o VL codificado por un ácido nucleico que tiene una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo de la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a cualquiera de las las secuencias de nucleótidos (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30, o 45 nucleótidos a partir de las secuencias mostradas en la Tabla 1).

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende al menos una, dos, o tres (por ejemplo, todas) CDR a partir de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende al menos una, dos, o tres (por ejemplo, todas) CDR a partir de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis (por ejemplo, todas) CDR a partir de regiones variables de cadena ligera y pesada que tienen una secuencia de aminoácidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de

identidad de secuencia a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende al menos una, dos o tres (por ejemplo, todas) CDR y/o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377 , 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398, tal como se resume en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras). En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende al menos una, dos o tres (por ejemplo, todas) CDR y/o bucles hipervariables de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre 918, 350, 356, 358, 930, 373, 374, 376, 377 , 379, 363, 366, 407, 893, 939, 430, o 398, tal como se resume en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras). En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende las seis CDR y/o bucles hipervariables descritos en este documento, por ejemplo, descritas en la Tabla 1.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo tiene una región variable que es idéntica en secuencia, o que difiere por 1, 2, 3, o 4 aminoácidos con respecto a una región variable descrita en el presente documento (por ejemplo, una región FR descrita en este documento).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de GGLYGSGSYLSDFDL de (SEQ ID NO: 37). En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de ESQESPYNNWFDP de (SEQ ID NO: 3).

En una modalidad la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 88, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 89, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50, cada una descrita en la Tabla 2. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 90 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 91 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16, cada una divulgada en la Tabla 2.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 122 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 123 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 51, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 53, cada una divulgada en la Tabla 2. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 124 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 125 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 17, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 18 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 19, cada una divulgada en la Tabla 2.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 126 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 89 y la secuencia

de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50, cada una divulgada en la Tabla 2. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 127 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 91 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16, cada una divulgada en la Tabla 2.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 128 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 129 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 54, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50, cada una divulgada en la Tabla 2. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 130 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 131 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 9; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 20, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 18 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16, cada una divulgada en la Tabla 2.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 189 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 89 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos

VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50, cada una divulgada en la Tabla 2. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 196 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 91 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 9; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16, cada una divulgada en la Tabla 2.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 38 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 36 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 72 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 71 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 38 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 71 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 137 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 136 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73

comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 137 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 146 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 137 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 154 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 61 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 60 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 4 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 26 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 4 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 163 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 162 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de

aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 39 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 40 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 51, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 53. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 73 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 74 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 51, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 53. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 82 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 74 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 51, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 53. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 138 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 139 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 51, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 53. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 147 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 148 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 51, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 53. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una

secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 155 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 156 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 51, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 53. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 62 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 63 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 17, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 18 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 19. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 27 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 28 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 17, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 18 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 19. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 5 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 6 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 17, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 18 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 19. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 164 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 165 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 17, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 18 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 19.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 35 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 36 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1

de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 70 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 71 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 81 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 71 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 135 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 136 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 145 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 146 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 153 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 154 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 37, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos

VHCDR1 de la SEQ ID NO: 59 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 60 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 25 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 26 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 1 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 161 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 162 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 41 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 42 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 54, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 75 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 76 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 54, una secuencia

de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 83 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 76 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 54, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 140 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 141 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 54, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 149 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 150 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 54, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 157 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 158 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 54, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 64 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 65 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 9, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 20, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 18 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 29 y la

secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 30 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 9, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 20, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 18 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 7 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 8 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 9, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 20, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 18 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 166 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 167 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 9, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 20, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 18 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 190 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 36 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 191 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 71 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 192 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 71 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID

NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 193 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 136 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 194 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 146 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 195 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 154 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 43, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 197 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 60 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 9, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 198 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 26 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 9, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 199 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de

la SEQ ID NO: 2 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 9, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 200 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 162 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 9, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 16.

En otras modalidades, los anticuerpos mencionados anteriormente comprenden una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a cualquiera de las SEQ ID NOs: 44, 77, 84, 142, 151 o 159. En otras modalidades, los anticuerpos mencionados anteriormente comprenden una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a cualquiera de las SEQ ID NOs: 66, 31, 10, o 168.

En otras modalidades, los anticuerpos mencionados anteriormente comprenden una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a cualquiera de las SEQ ID NOs: 55 o 21.

En otras modalidades, los anticuerpos mencionados anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a cualquiera de las SEQ ID NOs: 46, 79, 86, 114, 116 o 117. En otras modalidades, los anticuerpos mencionados anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a cualquiera de las SEQ ID NOs: 68, 33, 12, 115, 113 o 112.

En otras modalidades, los anticuerpos mencionados anteriormente comprenden una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a cualquiera de las SEQ ID NOs: 57 o 23.

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 44; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 55. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 77; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 55. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 84; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 55. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 142; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 55. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 151; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por

ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 55. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 159; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 55. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 66; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 21. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 31; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 21. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 10; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 21. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 168; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por

ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 21.

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 46; y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 57. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 79; y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 57. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 86; y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 57. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 114; y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 57. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 116; y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 57. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una cadena

pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 117; y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 57. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 68; y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 23. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 33; y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 23. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 12; y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 23. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 115; y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 23. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 113; y una cadena ligera que

comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 23. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia a la SEQ ID NO: 112; y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%) de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 23.

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 81, 201, 37, 205, 206, y 207, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 38, 201, 37, 205, 206, y 207, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 82, 202, 37, 208, 209, y 228, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 83, 203, 43, 229, 209, y 207, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 192, 201, 43, 205, 206, y 207, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 204 y 230, respectivamente (o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la misma).

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 81, 231, 37, 205, 206, y 207,

respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 38, 231, 37, 205, 206, y 207, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 82, 232, 37, 208, 209, y 228, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 83, 233, 43, 229, 209, y 207, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 192, 231, 43, 205, 206, y 207, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 234 y 230, respectivamente (o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la misma).

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 235, 236, 237, 246, 15 y 247, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 238, 236, 237, 246, 15 y 247, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 239, 240, 237, 248, 18 y 249, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, un VHCDR2, un VHCDR3, un VLCDR1, VLCDR2 una, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 241, 242, 243, 250, 18, y 247, respectivamente. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3

que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 244, 236, 243, 246, 15 y 247, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 245 y 251, respectivamente (o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la misma).

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 252, 253, 254, 262, 263, y 264, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 255, 253, 254, 262, 263, y 264, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 155, 256, 254, 265, 266, y 267, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, un VHCDR2, un VHCDR3, un VLCDR1, VLCDR2 una, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 257, 258, 259, 268, 266, y 264, respectivamente. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 260, 253, 259, 262, 263, y 264, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 261 y 269, respectivamente (o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la misma).

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 287, 288, 289, 298, 49, y 299, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3

que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 290, 288, 289, 298, 49, y 299, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 291, 292, 289, 300, 52, y 301, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, un VHCDR2, un VHCDR3, un VLCDR1, VLCDR2 una, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 293, 294, 295, 302, 52, y 299, respectivamente. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 296, 288, 295, 298, 49, y 299, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 297 y 303, respectivamente (o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la misma).

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 304, 305, 306, 14, 15, y 314, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 61, 305, 306, 14, 15, y 314, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 307, 308, 306, 17, 18, y 315, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 309, 310, 311, 20, 18, y 314, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 312, 305, 311, 14, 15, y 314, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una

VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 313 y 316, respectivamente (o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la misma).

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 317, 318, 319, 14, 15, y 328, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 320, 318, 319, 14, 15, y 328, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 321, 322, 319, 17, 18, y 329, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 323, 324, 325, 20, 18, y 328, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VHCDR1, una VHCDR2, una VHCDR3, una VLCDR1, una VLCDR2, y una VLCDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 326, 318, 325, 14, 15, y 328, respectivamente . En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 327 y 330, respectivamente (o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85% (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la misma).

En otras modalidades, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas se seleccionan a partir de un anticuerpo completo, un anticuerpo bioespecífico, un Fab, F (ab') 2, Fv, o un fragmento Fv de cadena única (scFv).

En otras modalidades, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionados comprenden una región constante de cadena pesada seleccionada a partir de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

En otras modalidades, las moléculas de anticuerpo anteriormente mencionadas comprenden una región constante de cadena ligera elegida entre las regiones constantes de cadena ligera de kappa o lambda.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región variable de cadena pesada, una región variable de cadena ligera, una región constante de cadena pesada, y/o una región constante de cadena ligera descrita en la Tabla 1. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región constante de cadena pesada, y/o una región constante de cadena ligera descrita en la Tabla 3. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consta de las SEQ ID NOs: 92-103, 119 y 120. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 comprende una región constante de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:104.

Ejemplo de secuencias de anticuerpos anti-CD73 se describen en las Tablas 1 y 2 a continuación.

Tabla 1. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos para anticuerpos anti-CD73 de ejemplo

358		
SEQ ID NO: 1 (Combinado)	HCDR1	GGSISGRYWS
SEQ ID NO: 2 (Combinado)	HCDR2	YIYGTGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Combinado)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR1	GRYWS
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	YIYGTGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR1	GGSISGR
SEQ ID NO: 6 (Chothia)	HCDR2	YGTGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 7 (IMGT)	HCDR1	GGSISGRY

SEQ ID NO: 8 (IMGT)	HCDR2	IYGTGST
SEQ ID NO: 9 (IMGT)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 199 (Alternativa)	HCDR1	GSISGRYWS
SEQ ID NO: 2 (Alternativa)	HCDR2	YIYGTGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 9 (Alternativa)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 10	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISGRYWSWIRQ PPGKGLEWIGYIYGTGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARESQESPYNNWFDPWGQGTL VTVSS
SEQ ID NO: 11	VH de ADN	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTGGTCA AGCCCTCCGAGACACTGTCCCTGACCTGCACCGTGTC CGGCGGCTCCATCTCCGGCCGGTACTGGTCTTGGATC CGGCAGCCTCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGC TACATCTACGGCACCGGCTCCACCAACTACAACCCCA GCCTGAAGTCCAGAGTGACCATCTCCGTGGACACCTC CAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCTCCGTGACC GCCGCTGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGAGT CCCAGGAATCCCCTTACAACAATTGGTTCGACCCCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 12	358 cadena pesada A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISGRYWS WIRQPPGKGLEWIGYIYGTGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESQESPYNN WFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGX,en donde X es K o está ausente.
SEQ ID NO: 13	358. Cadena Pesada A de ADN	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTGG TCAAGCCCTCCGAGACACTGTCCCTGACCTGCAC CGTGTCCGGCGGCTCCATCTCCGGCCGGTACTGG TCTTGGATCCGGCAGCCTCCCGGCAAGGGCCTGG AATGGATCGGCTACATCTACGGCACCGGCTCCAC CAACTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGAC CATCTCCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCC CTGAAGCTGTCCTCCGTGACCGCCGCTGACACCG CCGTGTACTACTGCGCCAGAGAGTCCCAGGAATC

		CCCTTACAACAATTGGTTCGACCCCTGGGGCCAG GGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCCACCA AGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCC CGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCT GCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGAC CGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGC GTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCG GCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCC CTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGT AACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCAAAGTG GACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCT GCCCTCCTTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGG ACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGA CCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCC CGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCG TGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGG CCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAG GCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTGTAC ACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAG AATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCT TCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTC CAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTG GCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCCCTGTCCCTGTCTCTGGGCX1X2X3, en donde X_1 es A, X_2 es A, y X_3 es G; o X_1 está ausente, X_2 está ausente, y X_3 está ausente.
SEQ ID NO: 112	358.Cadena pesada B	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISGRYWSWIRQ PPGKGLEWIGYIYGTGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARESQESPYNNWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGX, donde X es K o está ausente

SEQ ID NO: 14 (Combinado)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinado)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Combinado)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Kabat)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 19 (Chothia)	LCDR3	GNSFPR
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 16 (IMGT)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Alternativa)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 21	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 22	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCTCCGTGT CCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TCGGGCCTCCCAGGGCATCTCCAGCTGGCTGGCC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAG CTGCTGATCTACGCCGCCTCCAGCCTGCAGTCCG GCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAG CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGG GCAACTCCTTCCCTCGGACCTTCGGCGGAGGCAC CAAAGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 23	Cadena Ligera	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGTKVEIKR

		TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 24	Cadena Ligera de ADN	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCTCCGTGTCCG CCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGC CTCCCAGGGCATCTCCAGCTGGCTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCCAGCCTGCAGTCCGGCGTGCCCTCCAGATT CTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACC ATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACT ACTGCCAGCAGGGCAACTCCTTCCCTCGGACCTTCGG CGGAGGCACCAAAGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGC CGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGC AGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGCT GAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTGG AAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAG GAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACC TACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCG ACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGA CCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTT CAACCGGGGCGAGTGC
356		
SEQ ID NO: 25 (Combinado)	HCDR1	GGSIEGRYWS
SEQ ID NO: 26 (Combinado)	HCDR2	YIYGSGSTKYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Combinado)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR1	GRYWS
SEQ ID NO: 26 (Kabat)	HCDR2	YIYGSGSTKYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 27 (Chothia)	HCDR1	GGSIEGR
SEQ ID NO: 28 (Chothia)	HCDR2	YGSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 29 (IMGT)	HCDR1	GGSIEGRY
SEQ ID NO: 30 (IMGT)	HCDR2	IYGSGST
SEQ ID NO: 9 (IMGT)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP

SEQ ID NO: 198 (Alternativa)	HCDR1	GSIEGRYWS
SEQ ID NO: 26 (Alternativa)	HCDR2	YIYGSGSTKYNPSLKS
SEQ ID NO: 9 (Alternativa)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 31	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIEGRYWS WIRQPPGKGLEWIGYIYGSGSTKYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESQESPYNN WFDPWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 32	VH de ADN	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTGG TCAAGCCCTCCGAGACACTGTCCCTGACCTGCAC CGTGTCCGGCGGCTCTATCGAGGGCCGGTACTGG TCCTGGATCCGGCAGCCTCCTGGCAAGGGCCTGG AATGGATCGGCTACATCTACGGCTCCGGCTCCAC CAAGTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGAC CATCTCCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCC CTGAAGCTGTCCTCCGTGACCGCCGCTGACACCG CCGTGTACTACTGCGCCAGAGAGTCCCAGGAATC CCCTTACAACAATTGGTTCGACCCCTGGGGCCAG GGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 33	356. Cadena Pesada A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIEGRYWS WIRQPPGKGLEWIGYIYGSGSTKYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESQESPYNN WFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGX, donde X es K o está ausente
SEQ ID NO: 34	356. Cadena Pesada A de ADN	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTGG TCAAGCCCTCCGAGACACTGTCCCTGACCTGCAC CGTGTCCGGCGGCTCTATCGAGGGCCGGTACTGG TCCTGGATCCGGCAGCCTCCTGGCAAGGGCCTGG AATGGATCGGCTACATCTACGGCTCCGGCTCCAC CAAGTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGAC CATCTCCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCC CTGAAGCTGTCCTCCGTGACCGCCGCTGACACCG CCGTGTACTACTGCGCCAGAGAGTCCCAGGAATC CCCTTACAACAATTGGTTCGACCCCTGGGGCCAG GGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGCCTCCACCA

		AGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCC CGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCT GCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGAC CGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGC GTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCG GCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCC CTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGT AACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCAAAGTG GACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCT GCCCTCCTTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGG ACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGA CCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCC CGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCG TGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGG CCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAG GCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTGTAC ACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAG AATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCT TCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTC CAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTG GCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC $X_1X_2X_3$, en donde X_1 es A, X_2 es A, y X_3 es G; o X_1 está ausente, X_2 está ausente, y X_3 está ausente.
SEQ ID NO: 113	356.Cadena pesada B	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIEGRYWS WIRQPPGKGLEWIGYIYGSGSTKYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESQESPYNN WFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGX, donde X es K o está ausente

SEQ ID NO: 14 (Combinado)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinado)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Combinado)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Kabat)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 19 (Chothia)	LCDR3	GNSFPR
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 16 (IMGT)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Alternativa)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 21	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 22	VL de ADN	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCTCCGTGTCCG CCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGC CTCCCAGGGCATCTCCAGCTGGCTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCCTCCAGCCTGCAGTCCGGCGTGCCCTCCAGATT CTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACC ATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACT ACTGCCAGCAGGGCAACTCCTTCCCTCGGACCTTCGG CGGAGGCACCAAAGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 23	Cadena Ligera	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA

		KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 24	Cadena Ligera de ADN	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCTCCGTGT CCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TCGGGCCTCCCAGGGCATCTCCAGCTGGCTGGCC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAG CTGCTGATCTACGCCGCCTCCAGCCTGCAGTCCG GCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAG CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGG GCAACTCCTTCCCTCGGACCTTCGGCGGAGGCAC CAAAGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCC CTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAG CTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCA GTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAA CTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAA GGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACC CTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCA GCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTG C
373		
SEQ ID NO: 35 (Combinado)	HCDR1	GFTFHRYAMS
SEQ ID NO: 36 (Combinado)	HCDR2	AISGSGMNTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinado)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 38 (Kabat)	HCDR1	RYAMS
SEQ ID NO: 36 (Kabat)	HCDR2	AISGSGMNTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 39 (Chothia)	HCDR1	GFTFHRY
SEQ ID NO: 40 (Chothia)	HCDR2	SGSGMN
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 41 (IMGT)	HCDR1	GFTFHRYA
SEQ ID NO: 42 (IMGT)	HCDR2	ISGSGMNT

SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 190 (Alternativa)	HCDR1	FTFHRYAMS
SEQ ID NO: 36 (Alternativa)	HCDR2	AISGSGMNTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 44	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFHRYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGMNTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYG SGSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 45	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTG GTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCG CCGCCTCCGGCTTCACCTTCCACAGATACGCCAT GTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTG GAGTGGGTGTCCGCCATCTCCGGCTCCGGCATGA ACACCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCCTGT ACGGCTCCGGCTCCTACCTGTCCGACTTCGACCT GTGGGGCAGAGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 46	373. Cadena Pesada A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFHRYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGMNTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYG SGSYLSDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGX, donde X es K o está ausente
SEQ ID NO: 47	373. Cadena Pesada A de ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTG GTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCG CCGCCTCCGGCTTCACCTTCCACAGATACGCCAT GTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTG GAGTGGGTGTCCGCCATCTCCGGCTCCGGCATGA ACACCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCCTGT

		ACGGCTCCGGCTCCTACCTGTCCGACTTCGACCT GTGGGGCAGAGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCC GCCTCCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGG CCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGC CGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCC TGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCT GCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTC GTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAA CACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTA CGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCTGCCCCTGAGT TCCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCA AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCC CTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCA GGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTG GACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGT CCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGA CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGC CCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGA GATGACCAAGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTG GTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGG AGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT ACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACA AGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTG CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC ACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC $X_1X_2X_3$, en donde X_1 es A, X_2 es A, y X_3 es G; o X_1 está ausente, X_2 está ausente, y X_3 está ausente.
SEQ ID NO: 114	373.Cadena pesada B	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFHRYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGMNTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYG SGSYLSDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGX,

		donde X es K o está ausente
SEQ ID NO: 48 (Combinado)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinado)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinado)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 55	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 56	VL de ADN	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCACCCTGT CTGTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTG CAGAGCCTCCCAGTCCGTGGGCTCCAACCTGGCC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGG CTGCTGATCTACGGCGCCTCTACCAGAGCCACCG GCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG CACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAG TCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGC ACAACGCCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGCAC CAAAGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 57	Cadena Ligera	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT

		LTISSLQSEDFAVYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 58	Cadena Ligera de ADN	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCACCCTGT CTGTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTG CAGAGCCTCCCAGTCCGTGGGCTCCAACCTGGCC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGG CTGCTGATCTACGGCGCCTCTACCAGAGCCACCG GCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG CACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAG TCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGC ACAACGCCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGCAC CAAAGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCC CTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAG CTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCA GTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAA CTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAA GGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACC CTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCA GCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTG C
350		
SEQ ID NO: 59 (Combinado)	HCDR1	GGSIERYYWS
SEQ ID NO: 60 (Combinado)	HCDR2	YIYGRGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Combinado)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 61 (Kabat)	HCDR1	RYYWS
SEQ ID NO: 60 (Kabat)	HCDR2	YIYGRGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 62 (Chothia)	HCDR1	GGSIERY
SEQ ID NO: 63 (Chothia)	HCDR2	YGRGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 64 (IMGT)	HCDR1	GGSIERYY

SEQ ID NO: 65 (IMGT)	HCDR2	IYGRGST
SEQ ID NO: 9 (IMGT)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 197 (Alternativa)	HCDR1	GSIERYYWS
SEQ ID NO: 60 (Alternativa)	HCDR2	YIYGRGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 9 (Alternativa)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 66	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIERYYWS WIRQPPGKGLEWIGYIYGRGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESQESPYNN WFDPWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 67	VH de ADN	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTGG TCAAGCCCTCCGAGACACTGTCCCTGACCTGCAC CGTGTCCGGCGGCTCCATCGAGCGGTACTACTGG TCCTGGATCCGGCAGCCTCCCGGCAAGGGCCTGG AATGGATCGGCTACATCTACGGCAGAGGCTCCAC CAACTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGAC CATCTCCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCC CTGAAGCTGTCCTCCGTGACCGCCGCTGACACCG CCGTGTACTACTGCGCCAGAGAGTCCCAGGAATC CCCTTACAACAATTGGTTCGACCCCTGGGGCCAG GGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 68	350 cadena pesada A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIERYYWS WIRQPPGKGLEWIGYIYGRGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESQESPYNN WFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGX, donde X es K o está ausente
SEQ ID NO: 69	350. Cadena Pesada A de ADN	CAAGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTGG TCAAGCCCTCCGAGACACTGTCCCTGACCTGCAC CGTGTCCGGCGGCTCCATCGAGCGGTACTACTGG TCCTGGATCCGGCAGCCTCCCGGCAAGGGCCTGG AATGGATCGGCTACATCTACGGCAGAGGCTCCAC CAACTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGAC CATCTCCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCC

		CTGAAGCTGTCCTCCGTGACCGCCGCTGACACCG CCGTGTACTACTGCGCCAGAGAGTCCCAGGAATC CCCTTACAACAATTGGTTCGACCCCTGGGGCCAG GGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGCCTCCACCA AGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCC CGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCT GCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGAC CGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGC GTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCG GCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCC CTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGT AACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCAAAGTG GACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCT GCCCTCCTTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGG ACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGA CCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCC CGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCG TGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGG CCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAG GCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTGTAC ACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAG AATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCT TCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTC CAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTG GCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC $X_1X_2X_3$, en donde X_1 es A, X_2 es A, y X_3 es G; o X_1 está ausente, X_2 está ausente, y X_3 está ausente.
SEQ ID NO: 115	350.Cadena pesada B	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIERYYWS WIRQPPGKGLEWIGYIYGRGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESQESPYNN WFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP

		ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGX, donde X es K o está ausente
SEQ ID NO: 331	350. Cadena pesada del Fab	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIERYYWS WIRQPPGKGLEWIGYIYGRGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESQESPYNN WFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGP
SEQ ID NO: 14 (Combinado)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinado)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Combinado)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Kabat)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 19 (Chothia)	LCDR3	GNSFPR
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 16 (IMGT)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Alternativa)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 21	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 22	VL de ADN	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCTCCGTGT CCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TCGGGCCTCCCAGGGCATCTCCAGCTGGCTGGCC

		TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAG CTGCTGATCTACGCCGCCTCCAGCCTGCAGTCCG GCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAG CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGG GCAACTCCTTCCCTCGGACCTTCGGCGGAGGCAC CAAAGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 23	Cadena Ligera	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 24	Cadena Ligera de ADN	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCTCCGTGT CCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTG TCGGGCCTCCCAGGGCATCTCCAGCTGGCTGGCC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAG CTGCTGATCTACGCCGCCTCCAGCCTGCAGTCCG GCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAG CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGG GCAACTCCTTCCCTCGGACCTTCGGCGGAGGCAC CAAAGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCC CTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAG CTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCA GTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAA CTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAA GGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACC CTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCA GCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTG C
374		
SEQ ID NO: 70 (Combinado)	HCDR1	GFTFSYNAMS
SEQ ID NO: 71 (Combinado)	HCDR2	SISGTGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinado)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 72 (Kabat)	HCDR1	YNAMS
SEQ ID NO: 71 (Kabat)	HCDR2	SISGTGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL

SEQ ID NO: 73 (Chothia)	HCDR1	GFTFSYN
SEQ ID NO: 74 (Chothia)	HCDR2	SGTGGS
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 75 (IMGT)	HCDR1	GFTFSYNA
SEQ ID NO: 76 (IMGT)	HCDR2	ISGTGGST
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 191 (Alternativa)	HCDR1	FTFSYNAMS
SEQ ID NO: 71 (Alternativa)	HCDR2	SISGTGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 77	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYNAMS WVRQAPGKGLEWVSSISGTGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYGS GSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 78	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTG GTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCG CCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTACAACGCCAT GTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTG GAGTGGGTGTCCTCCATCTCCGGCACCGGCGGCT CCACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCCGGTT CACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCCTGT ACGGCTCCGGCTCCTACCTGTCCGACTTCGACCT GTGGGGCAGAGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 79	374 cadena pesada A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYNAMS WVRQAPGKGLEWVSSISGTGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYGS GSYLSDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGX,

		donde X es K o está ausente
SEQ ID NO: 80	374. Cadena Pesada A de ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTG GTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCG CCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTACAACGCCAT GTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTG GAGTGGGTGTCCTCCATCTCCGGCACCGGCGGCT CCACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCCGGTT CACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCCTGT ACGGCTCCGGCTCCTACCTGTCCGACTTCGACCT GTGGGGCAGAGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCC GCCTCCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGG CCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGC CGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCC TGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCT GCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTC GTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAA CACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTA CGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCTGCCCCTGAGT TCCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCA AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCC CTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCA GGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTG GACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGT CCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGA CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGC CCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGA GATGACCAAGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTG GTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGG AGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT ACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACA AGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTG CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC ACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC $X_1X_2X_3$, en donde X_1 es A, X_2 es A, y X_3 es G; o X_1 está ausente, X_2 está ausente, y X_3 está ausente.
SEQ ID NO: 116	374.Cadena pesada B	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYNAMS WVRQAPGKGLEWVSSISGTGGSTYYADSVKGRFTI

		SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYGS GSYLSDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGX, donde X es K o está ausente
SEQ ID NO: 48 (Combinado)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinado)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinado)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 55	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 56	VL de ADN	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCACCCTGT CTGTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTG CAGAGCCTCCCAGTCCGTGGGCTCCAACCTGGCC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGG CTGCTGATCTACGGCGCCTCTACCAGAGCCACCG GCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG CACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAG TCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGC ACAACGCCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGCAC CAAAGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 57	Cadena Ligera	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 58	Cadena Ligera de ADN	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCACCCTGT CTGTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTG CAGAGCCTCCCAGTCCGTGGGCTCCAACCTGGCC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGG CTGCTGATCTACGGCGCCTCTACCAGAGCCACCG GCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG CACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAG TCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGC ACAACGCCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGCAC CAAAGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCC CTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAG CTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCA GTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAA CTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAA GGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACC CTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCA GCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTG C
379		
SEQ ID NO: 81 (Combinado)	HCDR1	GFTFSRYAMS
SEQ ID NO: 71 (Combinado)	HCDR2	SISGTGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinado)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 38 (Kabat)	HCDR1	RYAMS

SEQ ID NO: 71 (Kabat)	HCDR2	SISGTGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 82 (Chothia)	HCDR1	GFTFSRY
SEQ ID NO: 74 (Chothia)	HCDR2	SGTGGS
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 83 (IMGT)	HCDR1	GFTFSRYA
SEQ ID NO: 76 (IMGT)	HCDR2	ISGTGGST
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 192 (Alternativa)	HCDR1	FTFSRYAMS
SEQ ID NO: 71 (Alternativa)	HCDR2	SISGTGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 84	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYAMS WVRQAPGKGLEWVSSISGTGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYGS GSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 85	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTG GTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCG CCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCAGATACGCCAT GTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTG GAGTGGGTGTCCTCCATCTCCGGCACCGGCGGCT CCACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCCGGTT CACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCCTGT ACGGCTCCGGCTCCTACCTGTCCGACTTCGACCT GTGGGGCAGAGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 86	379 cadena pesada A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYAMS WVRQAPGKGLEWVSSISGTGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYGS GSYLSDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD

		WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGX, donde X es K o está ausente
SEQ ID NO: 87	379. Cadena Pesada A de ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTG GTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCG CCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCAGATACGCCAT GTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTG GAGTGGGTGTCCTCCATCTCCGGCACCGGCGGCT CCACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCCGGTT CACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCCTGT ACGGCTCCGGCTCCTACCTGTCCGACTTCGACCT GTGGGGCAGAGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCC GCCTCCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGG CCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGC CGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCC TGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCT GCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTC GTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAA CACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTA CGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCTGCCCCTGAGT TCCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCA AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCC CTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCA GGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTG GACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGT CCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGA CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGC CCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGA GATGACCAAGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTG GTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGG AGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACT ACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACA AGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTG CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC ACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC $X_1X_2X_3$,

		en donde X_1 es A, X_2 es A, y X_3 es G; o X_1 está ausente, X_2 está ausente, y X_3 está ausente.
SEQ ID NO: 117	379.Cadena pesada B	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYAMSWVR QAPGKGLEWVSSISGTGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYGSGSYLSDFDLW GRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGX, donde X es K o está ausente
SEQ ID NO: 48 (Combinado)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinado)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinado)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT

SEQ ID NO: 55	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 56	VL de ADN	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCACCCTGT CTGTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTG CAGAGCCTCCCAGTCCGTGGGCTCCAACCTGGCC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGG CTGCTGATCTACGGCGCCTCTACCAGAGCCACCG GCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG CACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAG TCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGC ACAACGCCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGCAC CAAAGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 57	Cadena Ligera	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 58	Cadena Ligera de ADN	GAGATCGTGCTGACACAGTCCCCTGCCACCCTGT CTGTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTG CAGAGCCTCCCAGTCCGTGGGCTCCAACCTGGCC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGG CTGCTGATCTACGGCGCCTCTACCAGAGCCACCG GCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGG CACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAG TCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGC ACAACGCCTTCCCTTACACCTTCGGCGGAGGCAC CAAAGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCC CTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAG CTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCA GTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAA CTCCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAA GGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACC CTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCA GCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTG C
376		
SEQ ID NO: 135 (Combinado)	HCDR1	GFTFRSYAMS
SEQ ID NO: 136 (Combinado)	HCDR2	AITGSGGLTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinado)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL

SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 136 (Kabat)	HCDR2	AITGSGGLTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 138 (Chothia)	HCDR1	GFTFRSY
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	HCDR2	TGSGGL
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 140 (IMGT)	HCDR1	GFTFRSYA
SEQ ID NO: 141 (IMGT)	HCDR2	ITGSGGLT
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 193 (Alternativa)	HCDR1	FTFRSYAMS
SEQ ID NO: 136 (Alternativa)	HCDR2	AITGSGGLTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 142	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAITGSGGLTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYGS GSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 143	VH de ADN	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTCACCTTTCGTAGCTATGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGCTATTACGGGAAGTGGTGGT TTGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGT TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGATTG TACGGAAGCGGAAGCTACTTGAGTGACTTCGACC TATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTC A
SEQ ID NO: 48 (Combinado)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinado)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinado)	LCDR3	QQHNAFPYT

SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 55	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 144	VL de ADN	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGT CTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAACTTAGC CTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACT GGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTG GGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAG CACAATGCCTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
377		
SEQ ID NO: 145 (Combinado)	HCDR1	GFTFKSYAMS
SEQ ID NO: 146 (Combinado)	HCDR2	AISGSGSYTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinado)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	SYAMS

SEQ ID NO: 146 (Kabat)	HCDR2	AISGSGSYTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 147 (Chothia)	HCDR1	GFTFKSY
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	HCDR2	SGSGSY
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 149 (IMGT)	HCDR1	GFTFKSYA
SEQ ID NO: 150 (IMGT)	HCDR2	ISGSGSYT
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 194 (Alternativa)	HCDR1	FTFKSYAMS
SEQ ID NO: 146 (Alternativa)	HCDR2	AISGSGSYTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 151	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGSYTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYGS GSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 152	VH de ADN	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTCACCTTTAAGAGCTATGCCAT GAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGAAGTGGTTCG TATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGT TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGATTG TACGGAAGCGGAAGCTACTTGAGTGACTTCGACC TATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTC A
SEQ ID NO: 48 (Combinado)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinado)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinado)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA

SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 55	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 144	VL de ADN	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGT CTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAACTTAGC CTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACT GGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTG GGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAG CACAATGCCTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
930		
SEQ ID NO: 153 (Combinado)	HCDR1	GFTFSSYAMS
SEQ ID NO: 154 (Combinado)	HCDR2	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinado)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 137 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 154 (Kabat)	HCDR2	AISGSGGSTYYADSVKG

SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 155 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 156 (Chothia)	HCDR2	SGSGGS
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 157 (IMGT)	HCDR1	GFTFSSYA
SEQ ID NO: 158 (IMGT)	HCDR2	ISGSGGST
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 195 (Alternativa)	HCDR1	FTFSSYAMS
SEQ ID NO: 154 (Alternativa)	HCDR2	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 159	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYGS GSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 160	VH de ADN	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGT AGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGATT GTACGGAAGCGGAAGCTACTTGAGTGACTTCGA CCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCC TCA
SEQ ID NO: 48 (Combinado)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinado)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinado)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT

SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 55	VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQHNAFPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 144	VL de ADN	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGT CTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAACTTAGC CTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACT GGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTG GGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAG CACAATGCCTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
918		
SEQ ID NO: 161 (Combinado)	HCDR1	GGSISSYYWS
SEQ ID NO: 162 (Combinado)	HCDR2	YIYSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Combinado)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR1	SYYWS
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR2	YIYSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP

SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR1	GGSISSY
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR2	YSSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 166 (IMGT)	HCDR1	GGSISSYY
SEQ ID NO: 167 (IMGT)	HCDR2	IYSSGST
SEQ ID NO: 9 (IMGT)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 200 (Alternativa)	HCDR1	GSISSYYWS
SEQ ID NO: 162 (Alternativa)	HCDR2	YIYSSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 9 (Alternativa)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 168	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSW IRQPPGKGLEWIGYIYSSGSTNYNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESQESPYNNWF DPWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 169	VH de ADN	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTG GTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCA CTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTG GAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACT GGAGTGGATTGGGTATATCTATAGTAGTGGGAGC ACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCA CCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAATCTCAGGAG AGTCCATACAACAATTGGTTCGACCCATGGGGAC AGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 14 (Combinado)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinado)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Combinado)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Kabat)	LCDR3	QQGNSFPRT

SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 19 (Chothia)	LCDR3	GNSFPR
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 16 (IMGT)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Alternativa)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 21	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 170	VL de ADN	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGG GAAACAGTTTCCCTAGGACTTTTGGCGGAGGGAC CAAGGTTGAGATCAAA
363		
SEQ ID NO: 81 (Combinado)	HCDR1	GFTFSRYAMS
SEQ ID NO: 201 (Combinado)	HCDR2	AISGTGISTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinado)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 38 (Kabat)	HCDR1	RYAMS
SEQ ID NO: 201 (Kabat)	HCDR2	AISGTGISTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 82 (Chothia)	HCDR1	GFTFSRY

SEQ ID NO: 202 (Chothia)	HCDR2	SGTGIS
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 83 (IMGT)	HCDR1	GFTFSRYA
SEQ ID NO: 203 (IMGT)	HCDR2	ISGTGIST
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 192 (Alternativa)	HCDR1	FTFSRYAMS
SEQ ID NO: 201 (Alternativa)	HCDR2	AISGTGISTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 204	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGTGISTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYGS GSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 205 (Combinado)	LCDR1	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 206 (Combinado)	LCDR2	DASSLES
SEQ ID NO: 207 (Combinado)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 205 (Kabat)	LCDR1	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 206 (Kabat)	LCDR2	DASSLES
SEQ ID NO: 207 (Kabat)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 208 (Chothia)	LCDR1	SQSISSW
SEQ ID NO: 209 (Chothia)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO: 228 (Chothia)	LCDR3	SNTFY
SEQ ID NO: 229 (IMGT)	LCDR1	QSISSW
SEQ ID NO: 209 (IMGT)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO: 207 (IMGT)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 205 (Alternativa)	LCDR1	RASQSISSWLA

SEQ ID NO: 206 (Alternativa)	LCDR2	DASSLES
SEQ ID NO: 207 (Alternativa)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 230	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQSNTFYTFGGGTKVEIK
366		
SEQ ID NO: 81 (Combinado)	HCDR1	GFTFSRYAMS
SEQ ID NO: 231 (Combinado)	HCDR2	AISGTGLSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Combinado)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 38 (Kabat)	HCDR1	RYAMS
SEQ ID NO: 231 (Kabat)	HCDR2	AISGTGLSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 82 (Chothia)	HCDR1	GFTFSRY
SEQ ID NO: 232 (Chothia)	HCDR2	SGTGLS
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 83 (IMGT)	HCDR1	GFTFSRYA
SEQ ID NO: 233 (IMGT)	HCDR2	ISGTGLST
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 192 (Alternativa)	HCDR1	FTFSRYAMS
SEQ ID NO: 231 (Alternativa)	HCDR2	AISGTGLSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 234	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGTGLSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLYGS GSYLSDFDLWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 205 (Combinado)	LCDR1	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 206 (Combinado)	LCDR2	DASSLES

SEQ ID NO: 207 (Combinado)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 205 (Kabat)	LCDR1	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 206 (Kabat)	LCDR2	DASSLES
SEQ ID NO: 207 (Kabat)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 208 (Chothia)	LCDR1	SQSISSW
SEQ ID NO: 209 (Chothia)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO: 228 (Chothia)	LCDR3	SNTFY
SEQ ID NO: 229 (IMGT)	LCDR1	QSISSW
SEQ ID NO: 209 (IMGT)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO: 207 (IMGT)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 205 (Alternativa)	LCDR1	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 206 (Alternativa)	LCDR2	DASSLES
SEQ ID NO: 207 (Alternativa)	LCDR3	QQSNTFYT
SEQ ID NO: 230	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQSNTFYTFGGGTKVEIK
407		
SEQ ID NO: 235 (Combinado)	HCDR1	GYTFTYYWMH
SEQ ID NO: 236 (Combinado)	HCDR2	SINPNSGSTNYAQKFQG
SEQ ID NO: 237 (Combinado)	HCDR3	DTGGDKSPLTYYYYGMDV
SEQ ID NO: 238 (Kabat)	HCDR1	YYWMH
SEQ ID NO: 236 (Kabat)	HCDR2	SINPNSGSTNYAQKFQG
SEQ ID NO: 237 (Kabat)	HCDR3	DTGGDKSPLTYYYYGMDV
SEQ ID NO: 239 (Chothia)	HCDR1	GYTFTYY
SEQ ID NO: 240 (Chothia)	HCDR2	NPNSGS

SEQ ID NO: 237 (Chothia)	HCDR3	DTGGDKSPLTYYYYGMDV
SEQ ID NO: 241 (IMGT)	HCDR1	GYTFTYYW
SEQ ID NO: 242 (IMGT)	HCDR2	INPNSGST
SEQ ID NO: 243 (IMGT)	HCDR3	ARDTGGDKSPLTYYYYGMDV
SEQ ID NO: 244 (Alternativa)	HCDR1	YTFTYYWMH
SEQ ID NO: 236 (Alternativa)	HCDR2	SINPNSGSTNYAQKFQG
SEQ ID NO: 243 (Alternativa)	HCDR3	ARDTGGDKSPLTYYYYGMDV
SEQ ID NO: 245	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYW MHWVRQAPGQGLEWMGSINPNSGSTNYAQKFQG RVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDTG GDKSPLTYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 246 (Combinado)	LCDR1	RASQGISRWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinado)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 247 (Combinado)	LCDR3	QQAIALPPFT
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR1	RASQGISRWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 247 (Kabat)	LCDR3	QQAIALPPFT
SEQ ID NO: 248 (Chothia)	LCDR1	SQGISRW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 249 (Chothia)	LCDR3	AIALPPF
SEQ ID NO: 250 (IMGT)	LCDR1	QGISRW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 247 (IMGT)	LCDR3	QQAIALPPFT
SEQ ID NO: 246 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISRWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS

SEQ ID NO: 247 (Alternativa)	LCDR3	QQAIALPPFT
SEQ ID NO: 251	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLAW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQAIALPPFTFGGGTKVEIK
893		
SEQ ID NO: 252 (Combinado)	HCDR1	GFTFSSYWMS
SEQ ID NO: 253 (Combinado)	HCDR2	NIKQDGSEKYYVDSVKG
SEQ ID NO: 254 (Combinado)	HCDR3	APEYYSTTTRLYYYYGMDV
SEQ ID NO: 255 (Kabat)	HCDR1	SYWMS
SEQ ID NO: 253 (Kabat)	HCDR2	NIKQDGSEKYYVDSVKG
SEQ ID NO: 254 (Kabat)	HCDR3	APEYYSTTTRLYYYYGMDV
SEQ ID NO: 155 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 256 (Chothia)	HCDR2	KQDGSE
SEQ ID NO: 254 (Chothia)	HCDR3	APEYYSTTTRLYYYYGMDV
SEQ ID NO: 257 (IMGT)	HCDR1	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 258 (IMGT)	HCDR2	IKQDGSEK
SEQ ID NO: 259 (IMGT)	HCDR3	ARAPEYYSTTTRLYYYYGMDV
SEQ ID NO: 260 (Alternativa)	HCDR1	FTFSSYWMS
SEQ ID NO: 253 (Alternativa)	HCDR2	NIKQDGSEKYYVDSVKG
SEQ ID NO: 259 (Alternativa)	HCDR3	ARAPEYYSTTTRLYYYYGMDV
SEQ ID NO: 261	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMS WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAPEY YSTTTRLYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 262 (Combinado)	LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
SEQ ID NO: 263 (Combinado)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 264 (Combinado)	LCDR3	QQYDAHPFT

SEQ ID NO: 262 (Kabat)	LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
SEQ ID NO: 263 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 264 (Kabat)	LCDR3	QQYDAHPFT
SEQ ID NO: 265 (Chothia)	LCDR1	SQSVLYSSNNKNY
SEQ ID NO: 266 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 267 (Chothia)	LCDR3	YDAHPF
SEQ ID NO: 268 (IMGT)	LCDR1	QSVLYSSNNKNY
SEQ ID NO: 266 (IMGT)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 264 (IMGT)	LCDR3	QQYDAHPFT
SEQ ID NO: 262 (Alternativa)	LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
SEQ ID NO: 263 (Alternativa)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 264 (Alternativa)	LCDR3	QQYDAHPFT
SEQ ID NO: 269	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYDAHPFTFGGGTKVEIK
939		
SEQ ID NO: 287 (Combinado)	HCDR1	GGTFSSYAIS
SEQ ID NO: 288 (Combinado)	HCDR2	GIIPIFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 289 (Combinado)	HCDR3	HYYDYWSGYYTNTGIY
SEQ ID NO: 290 (Kabat)	HCDR1	SYAIS
SEQ ID NO: 288 (Kabat)	HCDR2	GIIPIFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 289 (Kabat)	HCDR3	HYYDYWSGYYTNTGIY
SEQ ID NO: 291 (Chothia)	HCDR1	GGTFSSY
SEQ ID NO: 292 (Chothia)	HCDR2	IPIFGT

SEQ ID NO: 289 (Chothia)	HCDR3	HYYDYWSGYYTNTGIY
SEQ ID NO: 293 (IMGT)	HCDR1	GGTFSSYA
SEQ ID NO: 294 (IMGT)	HCDR2	IIPIFGTA
SEQ ID NO: 295 (IMGT)	HCDR3	ARHYYDYWSGYYTNTGIY
SEQ ID NO: 296 (Alternativa)	HCDR1	GTFSSYAIS
SEQ ID NO: 288 (Alternativa)	HCDR2	GIIPIFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 295 (Alternativa)	HCDR3	ARHYYDYWSGYYTNTGIY
SEQ ID NO: 297	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTI TADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHYYDYW SGYYTNTGIYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 298 (Combinado)	LCDR1	RASQSVSSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinado)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 299 (Combinado)	LCDR3	QQSGALPIT
SEQ ID NO: 298 (Kabat)	LCDR1	RASQSVSSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 299 (Kabat)	LCDR3	QQSGALPIT
SEQ ID NO: 300 (Chothia)	LCDR1	SQSVSSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 301 (Chothia)	LCDR3	SGALPI
SEQ ID NO: 302 (IMGT)	LCDR1	QSVSSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 299 (IMGT)	LCDR3	QQSGALPIT
SEQ ID NO: 298 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVSSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT

SEQ ID NO: 299 (Alternativa)	LCDR3	QQSGALPIT
SEQ ID NO: 303	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQSGALPITFGGGTKVEIK
430		
SEQ ID NO: 304 (Combinado)	HCDR1	GGSFLRYYWS
SEQ ID NO: 305 (Combinado)	HCDR2	EIDHSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 306 (Combinado)	HCDR3	GQNYYGSGSADGFDP
SEQ ID NO: 61 (Kabat)	HCDR1	RYYWS
SEQ ID NO: 305 (Kabat)	HCDR2	EIDHSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 306 (Kabat)	HCDR3	GQNYYGSGSADGFDP
SEQ ID NO: 307 (Chothia)	HCDR1	GGSFLRY
SEQ ID NO: 308 (Chothia)	HCDR2	DHSGS
SEQ ID NO: 306 (Chothia)	HCDR3	GQNYYGSGSADGFDP
SEQ ID NO: 309 (IMGT)	HCDR1	GGSFLRYY
SEQ ID NO: 310 (IMGT)	HCDR2	IDHSGST
SEQ ID NO: 311 (IMGT)	HCDR3	ARGQNYYGSGSADGFDP
SEQ ID NO: 312 (Alternativa)	HCDR1	GSFLRYYWS
SEQ ID NO: 305 (Alternativa)	HCDR2	EIDHSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 311 (Alternativa)	HCDR3	ARGQNYYGSGSADGFDP
SEQ ID NO: 313	VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFLRYYW SWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGQNYYGSG SADGFDPWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 14 (Combinado)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinado)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 314 (Combinado)	LCDR3	QQANSFPPT

SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 314 (Kabat)	LCDR3	QQANSFPPT
SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 315 (Chothia)	LCDR3	ANSFPP
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 314 (IMGT)	LCDR3	QQANSFPPT
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 314 (Alternativa)	LCDR3	QQANSFPPT
SEQ ID NO: 316	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIK
398		
SEQ ID NO: 317 (Combinado)	HCDR1	GGSFSGYYWS
SEQ ID NO: 318 (Combinado)	HCDR2	EIDASGSTRYNPSLKS
SEQ ID NO: 319 (Combinado)	HCDR3	PLYDAYLDV
SEQ ID NO: 320 (Kabat)	HCDR1	GYYWS
SEQ ID NO: 318 (Kabat)	HCDR2	EIDASGSTRYNPSLKS
SEQ ID NO: 319 (Kabat)	HCDR3	PLYDAYLDV
SEQ ID NO: 321 (Chothia)	HCDR1	GGSFSGY
SEQ ID NO: 322 (Chothia)	HCDR2	DASGS
SEQ ID NO: 319 (Chothia)	HCDR3	PLYDAYLDV

SEQ ID NO: 323 (IMGT)	HCDR1	GGSFSGYY
SEQ ID NO: 324 (IMGT)	HCDR2	IDASGST
SEQ ID NO: 325 (IMGT)	HCDR3	ARPLYDAYLDV
SEQ ID NO: 326 (Alternativa)	HCDR1	GSFSGYYWS
SEQ ID NO: 318 (Alternativa)	HCDR2	EIDASGSTRYNPSLKS
SEQ ID NO: 325 (Alternativa)	HCDR3	ARPLYDAYLDV
SEQ ID NO: 327	VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEIDASGSTRYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARPLYDAYLD VWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 14 (Combinado)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinado)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 328 (Combinado)	LCDR3	QQAPIYPIT
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 328 (Kabat)	LCDR3	QQAPIYPIT
SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 329 (Chothia)	LCDR3	APIYPI
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 328 (IMGT)	LCDR3	QQAPIYPIT
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 328 (Alternativa)	LCDR3	QQAPIYPIT

SEQ ID NO: 330	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQAPIYPITFGGGTKVEIK

Tabla 2. Consenso de secuencias de CDR para anticuerpos anti-CD73 ejemplares

Linaje 3		
SEQ ID NO: 126 (Combinado)	HCDR1	GFTFX1X2X3AMS, en donde X_1 e H, S, R, o K; X_2 es R, Y, o S; y X_3 es Y o N
SEQ ID NO: 89 (Combinado)	HCDR2	$X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG, en donde X_1 es A o S; X_2 es S o T; X_3 es S o T; X_4 es M, G, o S; y X_5 es N, S, L, o Y
SEQ ID NO: 37 (Combinado)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 48 (Combinado)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Combinado)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Combinado)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 88 (Kabat)	HCDR1	X_1X_2AMS, en donde X_1 es R, Y, o S; y X_2 es Y o N
SEQ ID NO: 89 (Kabat)	HCDR2	$X_1IX_2GX_3GX_4X_5$TYYADSVKG, en donde X_1 es A o S; X_2 es S o T; X_3 es S o T; X_4 es M, G, o S; y X_5 es N, S, L, o Y
SEQ ID NO: 37 (Kabat)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 122 (Chothia)	HCDR1	GFTFX1X2X3, en donde X_1 e H, S, R, o K; X_2 es R, Y, o S; y X_3 es Y o N

SEQ ID NO: 123 (Chothia)	HCDR2	$X_1GX_2GX_3X_4$, en donde X_1 es S o T; X_2 es S o T; X_3 es M, G, o S; y X_4 es N, S, L, o Y
SEQ ID NO: 37 (Chothia)	HCDR3	GGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSVGSN
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	HNAFPY
SEQ ID NO: 128 (IMGT)	HCDR1	$GFTFX_1X_2X_3A$, en donde X_1 e H, S, R, o K; X_2 es R, Y, o S; y X_3 es Y o N
SEQ ID NO: 129 (IMGT)	HCDR2	$IX_1GX_2GX_3X_4T$, en donde X_1 es S o T; X_2 es S o T; X_3 es M, G, o S; y X_4 es N, S, L, o Y
SEQ ID NO: 43 (IMGT)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 54 (IMGT)	LCDR1	QSVGSN
SEQ ID NO: 52 (IMGT)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 50 (IMGT)	LCDR3	QQHNAFPYT
SEQ ID NO: 189 (Alternativa)	HCDR1	$FTFX_1X_2X_3AMS$, en donde X_1 e H, S, R, o K; X_2 es R, Y, o S; y X_3 es Y o N
SEQ ID NO: 89 (Alternativa)	HCDR2	$X_1IX_2GX_3GX_4X_5TYYADSVKG$, en donde X_1 es A o S; X_2 es S o T; X_3 es S o T; X_4 es M, G, o S; y X_5 es N, S, L, o Y
SEQ ID NO: 43 (Alternativa)	HCDR3	ARGGLYGSGSYLSDFDL
SEQ ID NO: 48 (Alternativa)	LCDR1	RASQSVGSNLA
SEQ ID NO: 49 (Alternativa)	LCDR2	GASTRAT
SEQ ID NO: 50 (Alternativa)	LCDR3	QQHNAFPYT
Linaje 1		

SEQ ID NO: 127 (Combinado)	HCDR1	GGSIX$_1$X$_2$X$_3$YWS, en donde X$_1$ es E o S; X$_2$ es R, G, o S; y X$_3$ es Y o R
SEQ ID NO: 91 (Combinado)	HCDR2	YIYX$_1$X$_2$GSTX$_3$YNPSLKS, en donde X$_1$ es G o S; X$_2$ es R, S, o T; y X$_3$ es N o K
SEQ ID NO: 3 (Combinado)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 14 (Combinado)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Combinado)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Combinado)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 90 (Kabat)	HCDR1	X$_1$X$_2$YWS, en donde X$_1$ es R, G, o S; y X$_2$ es Y o R
SEQ ID NO: 91 (Kabat)	HCDR2	YIYX$_1$X$_2$GSTX$_3$YNPSLKS, en donde X$_1$ es G o S; X$_2$ es R, S, o T; y X$_3$ es N o K
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Kabat)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR1	GGSIX$_1$X$_2$X$_3$, en donde X$_1$ es E o S; X$_2$ es R, G, o S; y X$_3$ es Y o R
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR2	YX$_1$X$_2$GS, en donde X$_1$ es G o S; y X$_2$ es R, S, o T
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	ESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 17 (Chothia)	LCDR1	SQGISSW
SEQ ID NO: 18 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 19 (Chothia)	LCDR3	GNSFPR
SEQ ID NO: 130 (IMGT)	HCDR1	GGSIX$_1$X$_2$X$_3$Y, en donde X$_1$ es E o S; X$_2$ es R, G, o S; y X$_3$ es Y o R

SEQ ID NO: 131 (IMGT)	HCDR2	IYX_1X_2GST, en donde X_1 es G o S; y X_2 es R, S, o T
SEQ ID NO: 9 (IMGT)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 16 (IMGT)	LCDR3	QQGNSFPRT
SEQ ID NO: 196 (Alternativa)	HCDR1	GSIX_1X_2X3YWS, en donde X_1 es E o S; X_2 es R, G, o S; y X_3 es Y o R
SEQ ID NO: 91 (Alternativa)	HCDR2	YIYX_1X_2GSTX_3YNPSLKS, en donde X_1 es G o S; X_2 es R, S, o T; y X_3 es N o K
SEQ ID NO: 9 (Alternativa)	HCDR3	ARESQESPYNNWFDP
SEQ ID NO: 14 (Alternativa)	LCDR1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 15 (Alternativa)	LCDR2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16 (Alternativa)	LCDR3	QQGNSFPRT

Tabla 26. Secuencias correspondientes a las líneas germinales de anticuerpos anti-CD73.

Anticuerpo	Línea germinal VH	Línea germinal VL
918	VH4-59	VK1-12
350	VH4-59	VK1-12
356	VH4-59	VK1-12
358	VH4-59	VK1-12
930	VH3-23	VK3-15
373	VH3-23	VK3-15
374	VH3-23	VK3-15
376	VH3-23	VK3-15
377	VH3-23	VK3-15
379	VH3-23	VK3-15
363	VH3-23	VK1-05
366	VH3-23	VK1-05
407	VH1-02	VK1-12
893	VH3-07	VK4-01
939	VH1-69	VK3-15
430	VH4-34	VK1-12

398	VH4-34	VK1-12

Tabla 3. Secuencias de aminoácidos de región constante de cadenas pesadas de IgG humana y una cadena ligera kappa humana.

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
92	IgG4 (S228P)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
93	IgG4 (S228P) que carece de lisina C-terminal	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
94	IgG4 (S228P/L235E)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
95	IgG4 (S228P/L235E) que carece de lisina C-terminal	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
119	IgG1 tipo silvestre	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP

		REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	IgG1 de tipo silvestre que carece de lisina de extremo C-terminal	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
96	IgG1 tipo silvestre	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
97	IgG1 de tipo silvestre que carece de lisina de extremo C-terminal	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
98	IgG1 (N297A)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
99	IgG1 (N297A) que carece de lisina de extremo C-terminal	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

100	IgG1 (D265A/P329A)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
101	IgG1 (D265A/P329A) que carece de lisina de extremo C-terminal	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
102	IgG1 (L234A/L235A)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
103	IgG1 (L234A/L235A) que carec de lisina de extremo C-terminal	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
104	Región constante kappa humana	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Tabla 4. Ejemplo de secuencias de CD73

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
105	CD73 humano (Q6NZX3)	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTND VHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRR AEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALR YDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAK GPLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSN

		PGTNLVFEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFE MDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAG KYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERG NVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQE LGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHA DETFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAAV LPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQV GGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKM DEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSL WAVIFVLYQ
106	Isoforma CD73 humano (P21589-1)	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTND VHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRR AEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALR YDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAK GPLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSN PGTNLVFEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFE MDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAG KYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERG NVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQE LGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHT DEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAA VLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQ VGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLK MDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDI NVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSL WAVIFVLYQ
107	Isoforma CD73 humano (P21589-2)	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTND VHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRR AEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALR YDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAK GPLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSN PGTNLVFEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFE MDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAG KYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERG NVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQE LGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHT DEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGIHVVYDLSRK PGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFL ANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVI YPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSLWAVIFVLYQ
108	Fragmento de CD73 (rango de residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105)	YLPYKVLPVGDEVVG

109	Fragmento de CD73 (rango de residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105)	KLKTLNVNKI
110	Fragmento de CD73 (rango de residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105)	MINNNLRHADETFWNHVSMC
121	Fragmento de CD73 (rango de residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 106)	MINNNLRHTDEMFWNHVSMC
111	Fragmento de CD73 (rango de residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 105)	YQGTIWFTVYKGAEVAHF
118	Fragmento de CD73 (rango de residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105)	RGNVISSHGNPIL
134	Fragmento de CD73 (rango de residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105)	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVAR LFTKVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAE VAHFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKF PILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGY TSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDKLKTLNVNKI IALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGN PPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGY LKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIK LDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDA MINNNLRHADETFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGT ITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRY GQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKC RVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELL RHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIK
171	Fragmento de CD73 (rango de residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105) fusionado a una etiqueta 6-His de extremo C-terminal (SEQ ID No: 922)	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVAR LFTKVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAE VAHFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKF PILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGY TSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDKLKTLNVNKI IALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGN PPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGY LKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIK LDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDA MINNNLRHADETFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGT ITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRY GQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKC

		RVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELL RHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKHHHHHH
332	Fragmento de CD73 (rango de residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105) fusionada a una etiqueta 6-His de extremo C-terminal (SEQ ID NO: 922), que incluye un péptido señal	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTND VHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRR AEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALR YDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAK GPLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSN PGTNLVFEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFE MDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAG KYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERG NVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQE LGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHA DETFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAAV LPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQV GGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKM DEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKHHHHHH

En otras modalidades, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente son capaces de unirse a CD73 humano con una constante de disociación (K_D) de menos de aproximadamente 1 x 10^{-4} M, 1 x 10^{-5} M, 1 x 10^{-6} M, 1 x 10^{-7} M, 1 x 10^{-8} M, 1 x 10^{-9} M, por ejemplo, medidas por Biacore, Octet, citometría de flujo o ELISA.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo se une a una CD73 de mamífero, por ejemplo, humana o cinomolgus. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo se une a un epítopo, por ejemplo, epítopo lineal o conformacional, (por ejemplo, un epítopo como se describe en la presente), en CD73. En ciertos aspectos, es ventajoso identificar un anticuerpo que se une con alta afinidad a los homólogos humanos y cynomolgus de una proteína de interés. Esta reactividad cruzada deseable permite que el mismo anticuerpo (o dos anticuerpos con las mismas CDR o regiones variables) sea probado en un modelo animal y después administrado a pacientes humanos como un agente terapéutico.

En algunas modalidades, en el presente documento se describe una molécula de anticuerpo aislada que compite por la unión a CD73 humano con las moléculas de anticuerpo anti-CD73 mencionadas anteriormente.

En algunas modalidades, se describe en la presente una molécula de anticuerpo aislada que se une al mismo epítopo que, sustancialmente el mismo epítopo que, un epítopo que se solapa con, o un epítopo que se solapa sustancialmente con, el epítopo de las moléculas de anticuerpo anti-CD73 mencionadas anteriormente.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo se une al dominio de extremo N-terminal de CD73 humano. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo se une al bucle A y/o bucle B de CD73 humano. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo, cuando se une a CD73 humano, induce un cambio conformacional en el bucle C de CD73 humano.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio a una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171) cuando se une a la misma, en donde la una o más regiones se seleccionan del grupo que consta de los residuos 158-172, los residuos 206-215, los residuos 368-387, y los residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente utilizando espectrometría de intercambio de masas de deuterio-hidrógeno, por ejemplo, el método utilizado para las FIGs. 14 y 15. Los datos representativos se muestran en las FIGs. 14 y 15. En algunas modalidades, el intercambio de hidrógeno-deuterio se reduce en al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90%.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 106 cuando se une a la misma, seleccionándose una o más regiones del grupo que consiste en los residuos 158-172, residuos 206-215, residuos 368-387, y residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 106, por ejemplo, cuando la molécula de anticuerpo se prueba como una molécula de anticuerpo bivalente usando una espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), conduce a una mayor reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 que en los residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, medida mediante un método descrito en la presente, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7,5 y temperatura ambiente, por ejemplo, el método usado para las FIGs.

14 y 15. Se muestran datos representativos en las FIGs. 14 y 15. En algunas modalidades, la reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 es de al menos 1.2 veces, 1.3 veces, 1.4 veces, 1.5 veces, 1.6 veces, 1.7 veces, 1.8 -veces, 1.9 veces, 2 veces, 2.5 veces, 3 veces, 3.5 veces o 4 veces la reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 106, conduce a una mayor reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 106 que en los residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 106, por ejemplo, medida mediante un método descrito en la presente, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno-deuterio llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7,5 y temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, cuando se une a CD73 humano, reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en el bucle C de CD73 humano en mayor medida que en el bucle A, bucle B o bucle D de CD73 humano, por ejemplo, medida por un método descrito en este documento, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio conducida durante 1 minuto en intercambio a pH 7,5 y temperatura ambiente, por ejemplo, el método utilizado para las Figs. 14 y 15. Los datos representativos se muestran en las FIGs. 14 y 15. En algunas modalidades, la reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio en el bucle C de CD73 humano es de al menos 1,2 veces, 1,3 veces, 1,4 veces, 1,5 veces, 1,6 veces, 1,7 veces, 1,8 veces, 1.9 veces, 2 veces, 2.5 veces, 3 veces, 3.5 veces o 4 veces la reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio en el bucle A, bucle B o bucle D de la CD73 humano.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 en mayor medida que en los residuos 158-172, residuos 206-215, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, como se mide por un método descrito en la presente, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de deuterio-hidrógeno conducida durante intercambio de 1 minuto a pH 7,5 y temperatura ambiente,

por ejemplo, el método usado para las FIGs. 14 y 15. Los datos representativos se muestran en las FIGs. 14 y 15. En algunas modalidades, la reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105 es de al menos 1.2 veces, 1.3 veces, 1.4 veces, 1.5 veces, 1.6 veces, 1.7 veces, 1.8 -veces, 1.9 veces, 2 veces, 2.5 veces, 3 veces, 3.5 veces o 4 veces la reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172, residuos 206-215, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 106, reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 106 en mayor medida que en los residuos 158-172, residuos 206-215, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 106, por ejemplo, como se mide por un método descrito en la presente, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de deuterio-hidrógeno conducida durante 1 minuto en intercambio a pH 7,5 y temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, cuando se une a CD73 humano, reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en el bucle A de CD73 humano en mayor medida que en el bucle B, bucle C o bucle D de CD73 humano, por ejemplo, medida por un método descrito en este documento, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de deuterio-hidrógeno conducida durante 1 minuto en intercambio a pH 7,5 y temperatura ambiente, por ejemplo, el método utilizado para las Figs. 14 y 15. Los datos representativos se muestran en las FIGs. 14 y 15. En algunas modalidades, la reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio en el bucle A de CD73 humano es de al menos 1,2 veces, 1,3 veces, 1,4 veces, 1,5 veces, 1,6 veces, 1,7 veces, 1,8 veces, 1.9 veces, 2 veces, 2.5 veces, 3 veces, 3.5 veces o 4 veces la reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio en el bucle B, bucle C o bucle D de la CD73 humano.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105 en mayor medida que en los residuos 206-215, residuos 368-387, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, como se mide por un método

descrito en la presente, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de deuterio-hidrógeno conducida durante 1 minuto en intercambio a pH 7,5 y temperatura ambiente, por ejemplo, el método usado para las FIGs. 14 y 15. Los datos representativos se muestran en las FIGs. 14 y 15. En algunas modalidades, la reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105 es de al menos 1.2 veces, 1.3 veces, 1.4 veces, 1.5 veces, 1.6 veces, 1.7 veces, 1.8 -veces, 1.9 veces, 2 veces, 2.5 veces, 3 veces, 3.5 veces o 4 veces la reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 206-215, residuos 368-387, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 105.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171), reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 106 en mayor medida que en los residuos 206-215, residuos 368-387, o residuos 297-309 de la SEQ ID NO: 106, por ejemplo, como se mide por un método descrito en la presente, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de deuterio-hidrógeno conducida durante 1 minuto en intercambio a pH 7.5 y temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171), es capaz de reducir el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de CD73 humano, en donde la una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, residuos 206-215, residuos 368-387 y residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 105, en donde la región que tiene la mayor reducción entre la una o más regiones no son los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, como se mide por un método descrito en la presente, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de deuterio-hidrógeno llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7.5 y temperatura ambiente, por ejemplo, el método utilizado para las FIGs. 14 y 15. Los datos representativos se muestran en las FIGs. 14 y 15.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID

NO: 106, es capaz de reducir el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de CD73 humano, en donde la una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, residuos 206-215, residuos 368-387 y residuos 87-104 de la SEQ ID NO: 106, en donde la región que tiene la mayor reducción entre la una o más regiones no son los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 106, por ejemplo, como se mide por un método descrito en la presente, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de deuterio-hidrógeno llevada a cabo durante 1 minuto en intercambio a pH 7,5 y temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio de más de, por ejemplo, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, como se mide por un método descrito en la presente, por ejemplo, espectrometría intercambio de masas de hidrógeno deuterio conducida durante 1 minuto en intercambio a pH 7,5 y temperatura ambiente, por ejemplo, el método usado para las FIGs. 14 y 15. Los datos representativos se muestran en las FIGs. 14 y 15.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, cuando se une a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171), conduce a una reducción en el intercambio de hidrógeno-deuterio de menos de, por ejemplo, 0,05, 0,04, 0,03 o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105, por ejemplo, como se mide por un método descrito en la presente, por ejemplo, espectrometría de intercambio de masas de hidrógeno deuterio conducida durante 1 minuto en intermcambio a pH 7.5 y temperatura ambiente, por ejemplo, el método usado para las FIGs. 14 y 15. Los datos representativos se muestran en las FIGs. 14 y 15.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo que se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73, en donde cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero de CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se

une al segundo monómero de CD73, por ejemplo, cuando se prueba usando cromatografía de exclusión por tamaño, por ejemplo, cuando se prueba usando un método descrito en la presente, por ejemplo, el método utilizado para las FIGS. 17ª y 17B.

En algunas modalidades, se divulga en la presente una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpo que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73, cada monomero comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad una comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en donde cada uno de dichos complejos consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía de exclusión por tamaño y el valor porcentual se obtiene determinando la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo con respecto a la cantidad total de unión de moléculas de anticuerpo a CD73 (excluyendo las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, cuando se prueba usando un método descrito en este documento, por ejemplo, el método usado para las FIGs. 17ª, 17B, 18ª y 18B. Los datos representativos se muestran en las FIGs. 17ª, 17B, 18ª, y 18B.

En algunas modalidades, se divulga en la presente una pluralidad de moléculas de anticuerpo que se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero consiste en un primer monómero de CD73 y un segundo monómero de CD73, cada monomero comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de la SEQ ID NO: 105 (por ejemplo, cada monómero consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171), en donde cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad una comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, en donde cada uno de dichos complejos comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros CD73, por ejemplo, cuando se mide utilizando cromatografía de exclusión por tamaño y el

valor porcentual se obtiene determinando la cantidad de las moléculas de anticuerpo en el complejo con respecto a la cantidad total de unión de moléculas de anticuerpo a CD73 (excluyendo las moléculas de anticuerpo no unidas), por ejemplo, cuando se prueba usando un método descrito en este documento, por ejemplo, el método usado para las FIGs. 17ª, 17B, 18ª y 18B. Los datos representativos se muestran en las FIGs. 17ª, 17B, 18ª, y 18B.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, tras la unión a CD73 humano, no conduce a la oligomerización de CD73 humano.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo se une preferencialmente a una conformación abierta, por ejemplo, una conformación catalíticamente inactiva, de CD73 sobre una conformación cerrada, por ejemplo, una conformación catalíticamente activa, de CD73, por ejemplo, no se une o se une a la conformación cerrada, por ejemplo, la conformación catalíticamente activa de CD73 con menor afinidad, por ejemplo, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de afinidad menor que cuando la molécula de anticuerpo se une a la conformación abierta, por ejemplo, la conformación catalíticamente inactiva, de CD73.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 evita o reduce la conversión de CD73 humano de una conformación abierta catalíticamente inactiva a una conformación cerrada catalíticamente activa. En algunas modalidades, la conversión de CD73 humano de una conformación abierta catalíticamente inactiva a una conformación cerrada catalíticamente activa se reduce en al menos 1,5 veces, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces o 100 veces, en comparación con la conversión en ausencia de la molécula de anticuerpo.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se pone en contacto, por ejemplo, directa o indirectamente, con al menos un residuo dentro de los residuos 158-172 de la SEQ ID NO: 105. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se pone en contacto, por ejemplo, directa o indirectamente, con al menos un residuo dentro de los residuos 206-215 de la SEQ ID NO: 105. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se pone en contacto, por ejemplo, directa o indirectamente, con al menos un residuo dentro de los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 105. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se pone en contacto, por ejemplo, directa o indirectamente, con al menos un residuo dentro de los residuos 87-104 de la SEQ

ID NO: 105. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se pone en contacto, por ejemplo, directa o indirectamente, con al menos un residuo dentro de los residuos 368-387 de la SEQ ID NO: 106.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 inhibe o reduce la actividad enzimática de CD73 (por ejemplo, CD73 humano soluble o CD73 humano unida a membrana), por ejemplo, conversión mediada por CD73 humano de adenosín monofosfato (AMP) a adenosina, por ejemplo, como se mide por un método descrito en la presente, por ejemplo, un ensayo de fosfato en verde malaquita (MG) o un ensayo modificado de Cell Titer Glo (CTG), por ejemplo, el método usado en las Figs. 2B, 3ª, 3B, 3C, 4, 5, 6, 7ª, 7B, 7C, 8ª, 8B, 9ª, 9B, 10, 11ª, 11B o 13. Los datos representativos se muestran en las FIGs. 2B, 3ª, 3B, 3C, 4, 5, 6, 7ª, 7B, 7C, 8ª, 8B, 9ª, 9B, 10, 11ª, 11B y 13. En algunas modalidades, la actividad enzimática de CD73 (por ejemplo, CD73 humano soluble o CD73 humano unido a membrana) se reduce en al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99%.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 aumenta la proliferación de células T estimuladas con anti-CD3/anti-CD28, por ejemplo, células T CD4+, en presencia de adenosín monofosfato (AMP), por ejemplo, como se mide por un método descrito en este documento, por ejemplo, un ensayo de proliferación celular CellTrace Violet (CTV), por ejemplo, el método usado en las FIGs. 12ª o 12B. Los datos representativos se muestran en las FIGs. 12ª y 12B. En algunas modalidades, la proliferación de células T estimuladas con anti-CD3/anti-CD28, por ejemplo, células T CD4+, se incrementa al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces o 10 veces.

En otro aspecto, la invención proporciona un ácido nucleico aislada que codifica cualquiera de las moléculas de anticuerpos anteriormente mencionadas, vectores y células huésped de las mismas. La molécula de ácido nucleico incluye pero no se limita a ARN, ADN genómico y ADNc.

En algunas modalidaddes, el ácido nucleico aislado codifica la región variable de la cadena pesada del anticuerpo, región variable de la cadena ligera, cadena pesada y/o cadena ligera de cualquiera de las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente.

En algunas modalidades, el ácido nucleico aislado codifica una región variable de cadena pesada, en donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO: 45, 78, 85, 143, 152, 160, 67, 32, 11 o 169, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 45, 78, 85, 143, 152, 160, 67, 32, 11, o 169.

En algunas modalidades, el ácido nucleico aislado codifica una cadena pesada, en donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO: 47, 80, 87, 69, 34 o 13, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 47, 80, 87, 69, 34, o 13.

En algunas modalidades, el ácido nucleico aislado codifica una región variable de cadena ligera, en donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO: 56, 144, 22 o 170, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 56, 144, 22, o 170.

En algunas modalidades, el ácido nucleico aislado codifica una cadena ligera, en donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO: 58 o 24, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 58, o 24.

Composiciones y Kits Farmacéuticos

En algunos aspectos, esta divulgación proporciona composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticamente aceptables, que incluyen una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente, formulada junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza en la presente, “vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares que son fisiológicamente compatibles. El vehículo puede ser adecuado para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, rectal, espinal o epidérmica (por ejemplo, por inyección o infusión).

Las composiciones presentadas en la presente pueden estar en una variedad de formas. Estos incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, liposomas y supositorios. Una forma adecuada depende del

modo de administración pretendido y la aplicación terapéutica. Composiciones adecuadas típicas están en forma de soluciones inyectables o infusibles. Un modo adecuado de administración es parenteral (*e.g.*, intravenous, subcutaneous, intraperitoneal, intramuscular). En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra por infusión o inyección intravenosa. En ciertas modalidades, el anticuerpo se administra por inyección intramuscular o subcutánea.

Como se utiliza en la presente, las expresiones “administración parenteral” y “administrada de manera parenteral” se refieren a modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, normalmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal, epidural e intraesternal.

Las composiciones terapéuticas típicamente deben ser estériles y estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma, u otra estructura ordenada adecuada para una alta concentración de anticuerpos. Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación del compuesto activo (es decir, anticuerpo o porción de anticuerpo) en la cantidad requerida en un disolvente adecuado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiere, seguido por esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secado al vacío y secado por congelación lo cual produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución estéril previamente filtrada del mismo. La fluidez adecuada de una solución puede mantenerse por ejemplo, mediante el uso de una cubierta tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de particula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de surfactantes. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse

incluyendo en la composición un agente que retarda la absorción, por ejemplo, sales monoestearato y gelatina.

Las moléculas de anticuerpo pueden administrarse por una variedad de métodos. Se conocen varios en la técnica, y para muchas aplicaciones terapéuticas, una ruta / modo de administración apropiado es la inyección o infusión intravenosa. En una modalidad, las moléculas de anticuerpo pueden administrarse por infusión intravenosa a una velocidad de más de 20 mg/min, por ejemplo, 20-40 mg/min. En una modalidad, las moléculas de anticuerpo pueden administrarse por infusión intravenosa a una tasa mayor o igual a 40 mg/min hasta alcanzar una dosis de 35 a 440 mg/m^2 aproximadamente, 70 a 310 mg/m^2 aproximadamente, o 110 a 130 mg/m^2 aproximadamente. En una modalidad, las moléculas de anticuerpo se puede administrar por infusión intravenosa a una velocidad de menos de 10mg/min; por ejemplo, menos de o igual a 5 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg/m^2, 5 a 50 mg/m^2 aproximadamente, 7 a 25 mg/m^2 aproximadamente, o 10 mg/m^2 aproximadamente. Como se apreciará por el experto, la vía y/o modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. En ciertas modalidades, los compuestos activos se pueden preparar con un vehículo que protegerá los compuestos contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos, y sistemas de suministro microencapsulados. Polímeros biodegradables, biocompatibles se pueden utilizar, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Muchos métodos para la preparación de tales formulaciones están patentados o son generalmente conocidos por los expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,* J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

En ciertas modalidades, una molécula de anticuerpo puede administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. La molécula de anticuerpo (y otros ingredientes, si se desea) también puede estar contenida en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimida en tabletas, o incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Para administración terapéutica oral, la molécula de anticuerpo puede incorporarse con excipientes y utilizarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Para

administrar una molécula de anticuerpo por otra manera diferente a administración parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o co-administrar el compuesto con, un material para evitar su inactivación. Las composiciones terapéuticas pueden también administrarse con dispositivos médicos conocidos en la técnica.

Los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta deseada (ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, se puede administrar un único bolo, varias dosis divididas pueden ser administradas con el tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los sujetos a ser tratados; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación están dictadas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular a conseguir, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de composición de tal compuesto activo para el tratamiento de sensibilidad en individuos.

En algunas modalidades, una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento se administra por inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa) a una dosis (por ejemplo, una dosis fija) de 60 mg a 2400 mg aproximadamente, por ejemplo, 100 mg a 2400 mg aproximadamente, 100 mg a 2200 mg aproximadamente, 100 mg a 2000 mg aproximadamente, 100 mg a 1800 mg aproximadamente, 100 mg a 1600 mg aproximadamente, 100 mg a 1400 mg aproximadamente, 100 mg a 1200 mg aproximadamente, 100 mg a 1000 mg aproximadamente, 100 mg a 800 mg aproximadamente, 100 mg a 600 mg aproximadamente, 100 mg a 400 mg aproximadamente, 100 mg a 200 mg aproximadamente, o 100 mg aproximadamente, 180 mg aproximadamente, o 200 mg aproximadamente. El programa de dosificación (por ejemplo, programa de dosificación plano) puede variar desde, por ejemplo, una vez a la semana hasta una vez cada 2, 3 o 4 semanas. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento se administra a una dosis de 100 mg a

200 mg aproximadamente una vez cada semana, una vez cada dos semanas, o una vez cada tres semanas. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento se administra a una dosis de al menos 180 mg aproximadamente una vez cada dos semanas.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente se administra mediante una inyección (por ejemplo, por vía intravenosa o subcutánea), a una dosis (por ejemplo, un dosis plana) de 5 mg a 100 mg aproximadamente, 100 mg a 500 mg aproximadamente, 500 mg a 1000 mg aproximadamente, 1000 mg a 1500 mg aproximadamente, 1500 mg a 2000 mg aproximadamente, 2000 mg a 2500 mg aproximadamente, 2500 mg a 3000 mg aproximadamente, 3000 mg a 3500 mg aproximadamente, o 3500 mg a 4000 mg aproximadamente, por ejemplo, una vez a la semana (QW), una vez cada dos semanas (Q2W), o una vez cada cuatro semanas (Q4W). En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 6 mg aproximadamente, 20 mg aproximadamente, 60 mg aproximadamente, 200 mg aproximadamente, 600 mg aproximadamente, 1200 mg aproximadamente, 2400 mg aproximadamente, 3000 mg aproximadamente, o 3600 mg aproximadamente, por ejemplo, QW, Q2W o Q4W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 60 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 200 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 600 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 1200 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2400 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3000 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3600 mg aproximadamente Q2W.

En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento se administra, por ejemplo, mediante infusión, durante un período de 30 minutos, un período de 1 hora o un período de hasta 2 horas.

Un rango no limitante de ejemplo para una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de una molécula de anticuerpo es 0,1-30 mg/kg, más preferiblemente 1-25 mg/kg. Las dosificaciones y regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo anti-CD73 pueden determinarse por un experto en la materia. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra por inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa) a una dosis de 1 a 40 mg/kg aproximadamente, por ejemplo, 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, 5 a 25 mg/kg aproximadamente, 10 a 20 mg/kg aproximadamente, 1 a 5 mg/kg aproximadamente, 1 a 10 mg/kg aproximadamente, 5 a 15 mg/kg, 10 a 20 mg/kg, 15 a 25 mg/kg, o 3 mg/kg aproximadamente. El esquema de dosificación puede variar de por ejemplo, una vez a la semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra a una dosis de 10 a 20 mg/kg aproximadamente cada dos semanas. La molécula de anticuerpo pueden administrarse por infusión intravenosa a una tasa de más de 20 mg/min, por ejemplo, 20-40 mg/min, por ejemplo, mayor o igual a 40 mg/min hasta alcanzar una dosis de 35 a 440 mg/m^2 aproximadamente, 70 a 310 mg/m^2 aproximadamente, o 110 a 130 mg/m^2 aproximadamente. En modalidades, la tasa de infusión de 110 a 130 mg/m^2 aproximadamente alcanza un nivel de 3 mg/kg aproximadamente. En modalidades, la molécula de anticuerpo se puede administrar por infusión intravenosa a una velocidad de menos de 10 mg/min; por ejemplo, menos de o igual a 5 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg/m^2, por ejemplo, 5 a 50 mg/m^2 aproximadamente, 7 a 25 mg/m^2 aproximadamente, o 10 mg/m^2 aproximadamente. En algunas modalidades, el anticuerpo es infundido durante un período de 30 min aproximadamente. Es de señalar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y gravedad de la condición a aliviar. Es de entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación establecidos en la presente son de

ejemplo solamente y no están destinados a limitar el alcance o práctica de la composición reivindicada.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir una “cantidad terapéuticamente efectiva” o una “cantidad profilácticamente efectiva” de una molécula de anticuerpo de la invención. Una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad eficaz, en dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo modificado o fragmento de anticuerpo puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de enfermedad, edad, sexo y peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo o porción de anticuerpo para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de la molécula de anticuerpo es superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una “dosis terapéuticamente efectiva” inhibe preferiblemente un parámetro medible en al menos 20% aproximadamente, más preferiblemente al menos 40% aproximadamente, incluso más preferiblemente al menos 60% aproximadamente, y aún más preferiblemente al menos 80% aproximadamente con respecto a sujetos no tratados. El parámetro medible puede ser, por ejemplo, la tasa de crecimiento tumoral o tasa de crecimiento patógeno. La capacidad de una molécula del anticuerpo para inhibir un parámetro medible puede ser evaluada en un sistema de modelo animal predictivo de la eficacia en la enfermedad humana correspondiente. Alternativamente, esta propiedad de una composición puede evaluarse al examinar la capacidad del compuesto para inhibir, tal inhibición *in vitro* por medio de ensayos conocidos por el experto en la materia.

Una “cantidad profilácticamente eficaz” se refiere a una cantidad eficaz, en dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado profiláctico deseado. Típicamente, desde que una dosis profiláctica se usa en sujetos antes de o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

También dentro del alcance de la invención es un kit que comprende una molécula de anticuerpo descrito en la presenta. El kit puede incluir uno o más de otros elementos, que incluyen: instrucciones de uso; otros reactivos, por ejemplo, una etiqueta, un agente terapéutico, o un agente útil para quelar, o de otra forma acoplar un anticuerpo a una

etiqueta o agente terapéutico, o una composición radioprotectora; dispositivos u otros materiales para preparar el anticuerpo para la administración; vehículos farmacéuticamente aceptables; y dispositivos u otros materiales para la administración a un sujeto.

Usos de moléculas de anticuerpo anti-CD73

Las moléculas de anticuerpos anti-CD73 descritas en la presente tienen utilidades diagnósticas *in vitro* e *in vivo*, así como utilidades terapéuticas y profilácticas. Por ejemplo, estas moléculas pueden administrarse a células en cultivo, *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, tales como cánceres y trastornos infecciosos.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un método para modificar una respuesta inmune en un sujeto que comprende administrar al sujeto la molécula de anticuerpo descrita en la presente, de tal manera que la respuesta inmune en el sujeto se modifica. En una modalidad, la respuesta inmune es mejorada, estimulada o aumentada. En una modalidad, las moléculas de anticuerpo mejoran una respuesta inmune en un sujeto mediante el bloqueo de CD73.

Tal como se utiliza en la presente, el término “sujeto” pretende incluir humanos y animales no humanos. En una modalidad, el sujeto es un sujeto humano, por ejemplo, un paciente humano que tiene un trastorno o condición caracterizado por el funcionamiento anormal de CD73. El término “animales no humanos” incluye mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos. En una modalidad, el sujeto es un humano. En una modalidad, el sujeto es un paciente humano en necesidad de mejora de una respuesta inmune. En una modalidad, el sujeto está inmunocomprometido, por ejemplo, el sujeto está experimentando o ha experimentado una quimioterapia o terapia de radiación. Alternativamente, o en combinación, el sujeto es, o está en riesgo de ser, inmunocomprometido, como resultado de una infección. Los métodos y composiciones descritos en la presente son adecuados para el tratamiento de pacientes humanos que tienen un trastorno que puede ser tratado mediante el aumento de la respuesta inmune mediada por células T. Por ejemplo, los métodos y composiciones descritos en la presente pueden mejorar una serie de actividades inmunes. En una modalidad, el sujeto tiene un número o actividad aumentada de los linfocitos T infiltrantes de tumor (TIL).

Usos Terapéuticos

Cáncer

En un aspecto, la invención se refiere al tratamiento de un sujeto *in vivo* usando una molécula de anticuerpo anti-CD73 tal que el crecimiento de tumores cancerosos se inhibe o reduce. Un anticuerpo anti-CD73 puede ser utilizado solo para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. Alternativamente, se puede utilizar un anticuerpo anti-CD73 en combinación con uno o más de: un tratamiento estándar de atención (por ejemplo, para cánceres), otra molécula de anticuerpo, un inmunomodulador (por ejemplo, un activador de una molécula coestimulante o un inhibidor de una molécula coinhibitoria); una vacuna, por ejemplo, una vacuna terapéutica contra el cáncer; u otras formas de terapia celular, como se describe a continuación.

Por consiguiente, en una modalidad, la invención proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente.

En una modalidad, los métodos son adecuados para el tratamiento de cáncer *in vivo*. Para lograr la mejora específica a antígeno de inmunidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se puede administrar junto con un antígeno de interés. Cuando se administran anticuerpos a anti-CD73 en combinación con uno o más agentes, la combinación puede administrarse en cualquier orden o simultáneamente.

Tipos de Cáncer

En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento de un sujeto, por ejemplo, que reduce o mejora, una condición o trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, un cáncer), por ejemplo, tumor sólido, un cáncer hematológico, tumor de tejido blando, o una lesión metastásica, en un sujeto. El método incluye la administración al sujeto de una o más moléculas de anticuerpos anti-CD73 descritas en la presente, sola o en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas.

Tal como se utiliza en la presente, el término “cáncer” se entiende que incluye todos los tipos de crecimientos cancerosos o procesos oncogénicos, tejidos metastásicos o células transformadas malignamente, tejidos u órganos, independientemente del tipo histopatológico o la etapa de invasividad. Ejemplos de trastornos cancerosos incluyen, pero

no se limitan a, tumores sólidos, cánceres hematológicos, tumores de tejidos blandos y lesiones metastásicas. Ejemplos de tumores sólidos incluyen tumores malignos, por ejemplo, sarcomas y carcinomas (incluyendo adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas), de los diversos sistemas de órganos, tales como los que afectan el hígado, pulmón, mama, sistema linfoide, sistema gastrointestinal (por ejemplo, colon), tracto genitourinario (por ejemplo, células renales, uroteliales), próstata y faringe. Los adenocarcinomas incluyen tumores malignos tales como la mayoría de cánceres de colon, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma de células no pequeñas del pulmón, cáncer del intestino delgado y cáncer del esófago. Los carcinomas de células escamosas incluyen tumores malignos, por ejemplo, en la región del pulmón, esófago, piel, cabeza y cuello, cavidad oral, el ano y el cuello uterino. En una modalidad, el cáncer es un melanoma, por ejemplo, un melanoma en etapa avanzada. Las lesiones metastásicas de los cánceres anteriormente mencionados también pueden tratarse o prevenirse usando los métodos y composiciones de la invención.

Cánceres de ejemplo cuyo crecimiento puede inhibirse usando las moléculas de anticuerpos descritas en la presente incluyen cánceres típicamente sensibles a la inmunoterapia. Ejemplos no limitantes de los cánceres preferidos para el tratamiento incluyen melanoma (por ejemplo, melanoma maligno metastásico), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata hormono-refractario), cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas). Además, las neoplasias malignas refractarias o recurrentes pueden ser tratadas utilizando las moléculas de anticuerpo descritas en la presente.

Ejemplos de otros tipos de cáncer que pueden tratarse incluyen cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer anal, cáncer gastro-esofágico, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de células Merkel, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula

suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de pene, leucemias crónica o aguda incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítica, cáncer de la vejiga, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, cáncer del riñón o el uréter, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma en la pituitaria, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos ambientalmente que incluyen los inducidos por asbestos (por ejemplo, mesotelioma), y combinaciones de dichos cánceres.

En algunas modalidades, las terapias en la presente pueden utilizarse para tratar un paciente que tiene (o se identifica por tener) un cáncer asociado con una infección, por ejemplo, una infección viral o bacteriana. Cánceres de ejemplo incluyen cáncer cervical, cáncer anal, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello asociado con HPV, papilomas esofágicos asociados com HPV, linfomas asociados con HHV6, linfomas asociados con EBV (que incluyen linfoma de Burkitt), linfoma MALT gástrico, otros linfomas MALT asociados con infección, HCC y sarcoma de Kaposi.

En otras modalidades, el cáncer es una neoplasia hematológica o cáncer que incluye, pero no se limita a una leucemia o un linfoma. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73 puede usarse para tratar cánceres y tumores malignos que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, leucemias agudas, que incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, leucemia linfoide aguda de células B (“BALL”), leucemia linfoide aguda de células T (“TALL”), leucemia linfoide aguda (ALL); una o más leucemias crónicas incluyendo, pero no limitado a, por ejemplo, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL); cánceres hematológicos adicionales o condiciones hematológicas incluyendo, pero no limitado a, por ejemplo, leucemia prolinfocítica de células B, neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, linfoma de células foliculares grandes o pequeñas, condiciones de linfoproliferativos malignos, linfoma MALT, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, mieloma múltiple, mielodisplasia y el síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin, linfoma plasmablástico, neoplasia de

células dendríticas plasmacitoides, macroglobulinemia Waldenstrom, y “pre-leucemia”, que son una colección diversa de condiciones hematológicas unidas por la producción ineficaz (o displasia) de células mieloides en la sangre, y similares.

En una modalidad, el cáncer se elige de un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) (por ejemplo, un NSCLC con histología escamosa y/o no escamosa, o un adenocarcinoma de NSCLC)), un melanoma (por ejemplo, un melanoma avanzado), un cáncer renal (por ejemplo, un carcinoma de células renales, por ejemplo, un carcinoma celular de células claras renales), un cáncer de hígado, un mieloma (por ejemplo, un mieloma múltiple), un cáncer de próstata, un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama que no expresa uno, dos o todos entre receptor de estrógeno, receptor de progesterona o Her2/neu, por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo), un cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal de microsatélite estable), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer anal, cáncer gastroesofágico, cáncer de tiroides, cáncer de cuello uterino, enfermedad linfoproliferativa (por ejemplo, enfermedad linfoproliferativa postrasplante) o un cáncer hematológico, linfoma de células T, un linfoma no Hogdkin o una leucemia (por ejemplo, una leucemia mieloide).

En una modalidad, el cáncer se elige entre cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de páncreas (por ejemplo, adenocarcinoma ductal pancreático), cáncer de mama (ej. cáncer de mama triple negativo), melanoma, cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer escamoso de cabeza y cuello), cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal de microsatélite estable (MSS)), cáncer de ovario o cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células renales).

En una modalidad, el cáncer se elige entre cáncer de vejiga, leucemia, linfoma, glioma, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, cáncer de próstata, cáncer uterino/cervical, cáncer testicular, cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer renal, cáncer de estómago, cáncer de células germinales, cáncer de huesos, cáncer de hígado, cáncer de piel, neoplasia del sistema nervioso central, mieloma, sarcoma y cáncer relacionado con virus.

Combinación de moléculas de anticuerpo anti-CD73

Las moléculas de anticuerpo anti-CD73 se puede utilizar en combinación con otras terapias. Por ejemplo, la terapia de combinación puede incluir una composición de la presente invención co-formulada con, y/o co-administrada con, uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, uno o más agentes anti-cáncer, agentes citotóxicos o citostáticos, tratamiento hormonal, vacunas, y/o otras inmunoterapias. En otras modalidades, las moléculas de anticuerpo se administran en combinación con otras modalidades de tratamiento terapéuticas, incluyendo cirugía, radiación, criocirugía, y/o termoterapia. Tales terapias de combinación pueden utilizar ventajosamente dosis más bajas de los agentes terapéuticos administrados, evitando así posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias.

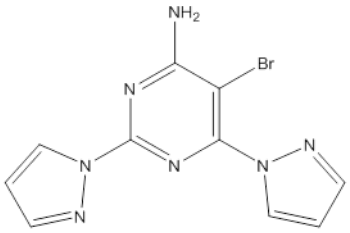
Por “en combinación con”, no se pretende dar a entender que la terapia o los agentes terapéuticos deben ser administrados al mismo tiempo y/o formulados para administrarse juntos, aunque estos métodos de administración están dentro del alcance descrito en la presente. Las moléculas de anticuerpos anti-CD73 pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o después de una o varias otras terapias adicionales o agentes terapéuticos. La molécula de anticuerpo anti-CD73 y el otro agente o protocolo terapéutico puede administrarse en cualquier orden. En general, cada agente será administrado a una dosis y/o en un esquema de tiempo determinado para ese agente. Además, se apreciará que el agente terapéutico adicional utilizado en esta combinación puede administrarse junto en una composición única o administrarse por separado en diferentes composiciones. En general, se espera que los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación se utilicen a niveles que no excedan los niveles en los que se utilizan individualmente. En algunas modalidades, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que los utilizados individualmente.

Ejemplos de Antagonistas del Receptor de Adenosina A2A

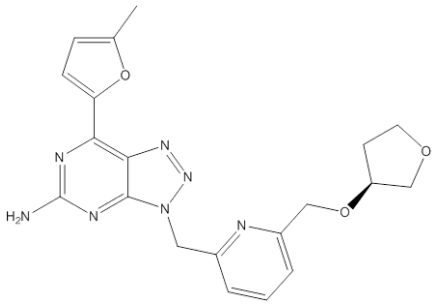
En ciertas modalidades, las moléculas anti-CD73 descritas en este documento se administran en combinación con un antagonista del receptor de adenosina A2A (A2AR). Entre los ejemplos de antagonistas A2AR se incluyen, por ejemplo, PBF509 (Palobiofarma/Novartis), CPI444/V81444 (Corvus/Genentech), AZD4635/HTL-1071 (AstraZeneca/Heptares), Vipadenant (Redox/Juno), GBV-2034 (Globavir), AB928 (Arcus

Biosciences), Teofilina, Istradefilina (Kyowa Hakko Kogyo), Tozadenant/SYN-115 (Acorda), KW-6356 (Kyowa Hakko Kogyo), ST-4206 (Leadiant Biosciences) y Preladenant/SCH 420814 (Merck/Schering).

En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR es PBF509. PBF509 y otros antagonistas de A2AR se describen en US 8.796.284 y WO 2017/025918, incorporados en la presente como referencia en su totalidad. PBF509 se refiere a 5-bromo-2,6-di- (1H-pirazol-1-il) pirimidina-4-amina con la siguiente estructura:

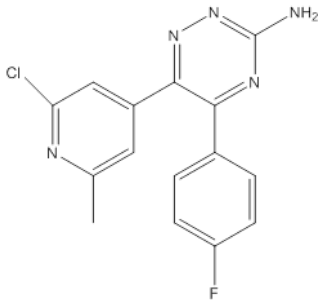


En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR es PBF509. CPI-444 y otros antagonistas de A2AR se describen en el documento WO 2009/156737, incorporado aquí como referencia en su totalidad. En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR es (*S*) -7- (5-metilfuran-2-il) -3 - ((6 - (((tetrahidrofuran-3-il) oxi) metil) piridin-2-il) metilo) -3 *H* - [1,2,3] triazolo [4,5-d] pirimidin-5-amina. En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR es (*R*) -7- (5-metilfuran-2-il) -3 - ((6 - (((tetrahidrofuran-3-il) oxi) metil) piridin-2-il) metilo) -3*H* - [1,2,3] triazolo [4,5-d] pirimidin-5-amina, o un racemato del mismo. En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR es 7- (5-metilfuran-2-il) -3 - ((6 - (((tetrahidrofuran-3-il) oxi) metil) piridin-2-il) metil)-3*H* - [1,2,3] triazolo [4,5-d] pirimidin-5-amina. En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR tiene la siguiente estructura:

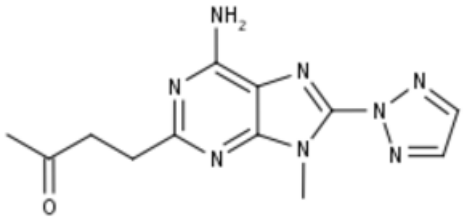


En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR es AZD4635/HTL-1071. Los antagonistas de A2AR se describen en el documento WO 2011/095625, incorporado aquí como referencia en su totalidad. En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR es 6- (2-

cloro-6-metilpiridin-4-il) -5- (4-fluorofenil) -1,2,4-triazin-3-amina. En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR tiene la siguiente estructura:



En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR es ST-4206 (Leadiant Biosciences). En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR es un antagonista de A2AR descrito en el documento US 9.133.197, incorporado aquí como referencia en su totalidad. En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR tiene la siguiente estructura:



En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR es un antagonista de A2AR descrito en los documentos US8114845, US9029393, US20170015758 o US20160129108, incorporados aquí como referencia en su totalidad.

En ciertas modalidades, el antagonista de A2AR es istradefilina (Número de registro CAS: 155270-99-8). Istradefilina también se conoce como KW-6002 o 8 - [(E) -2- (3,4-dimetoxifenil) vinil] -1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2, 6-dione. Istradefilina se describe, por ejemplo, en LeWitt et al. (2008) *Annals of Neurology* 63 (3): 295-302).

En ciertas modalidades, el antagonista de A2aR es tozadenant (Biotie). Tozadenant también se conoce como SYN115 o 4-hidroxi-N- (4-metoxi-7-morfolin-4-il-1,3-benzotiazol-2-il) -4-metilpiperidina-1-carboxamida. Tozadenant bloquea el efecto de la adenosina endógena en los receptores A2a, dando como resultado la potenciación del efecto de la dopamina en el receptor D2 y la inhibición del efecto del glutamato en el receptor mGluR5. En algunas modalidades, el antagonista de A2aR es preladenant (Número de

registro CAS: 377727-87-2). Preladenant también se conoce como SCH 420814 o 2- (2-Furanil) -7- [2- [4- [4- (2-metoxietoxi) fenil] -1-piperazinil] etil] 7H-pirazolo [4,3-e] [1,2,4] triazolo [1,5-c] pirimidina-5-amina. Preladenant se desarrolló como un fármaco que actúa como un antagonista potente y selectivo en el receptor de adenosina A2A.

En ciertas modalidades, el antagonista de A2aR es vipadenan. Vipadenan también se conoce como BIIB014, V2006 o 3 - [(4-amino-3-metilfenil) metil] -7- (furan-2-il) triazolo [4,5-d] pirimidin-5-amina.

Otros ejemplos de antagonistas de A2aR incluyen, por ejemplo, ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412.348, SCH-442.416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943 o ZM-241,385.

En algunas modalidades, el antagonista de A2aR es un antagonista de la ruta A2aR (por ejemplo, un inhibidor de CD-73, por ejemplo, un anticuerpo anti-CD73) es MEDI9447. MEDI9447 es un anticuerpo monoclonal específico para CD73. Dirigir la producción extracelular de adenosina por CD73 puede reducir los efectos inmunosupresores de la adenosina. Se informó que MEDI9447 tiene una gama de actividades, por ejemplo, inhibición de la actividad de la ectonucleotidasa CD73, alivio por la supresión de linfocitos mediada por AMP e inhibición del crecimiento tumoral singénico. MEDI9447 puede promover cambios en las poblaciones de leucocitos mieloides y linfoides infiltrantes dentro del microambiente tumoral. Estos cambios incluyen, por ejemplo, aumentos en células efectoras CD8 y macrófagos activados, así como una reducción en las proporciones de células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y linfocitos T reguladores.

Inhibidores de PD-1 de Ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente se administra en combinación con un inhibidor de PD-L1. El inhibidor de PD-1 puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión, o un oligopéptido. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-1 se elige de PDR001 (Novartis), Nivolumab (Bristol-Myers Squibb), Pembrolizumab (Merck & Co), Pidilizumab (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), REGN2810 (Regeneron), TSR-042. (Tesaro), PF-06801591 (Pfizer), BGB-A317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), INCSHR1210 (Incyte) o AMP-224 (Amplimmune).

Moléculas de Anticuerpo anti-PD-1 de Ejemplo

En una modalidad, el inhibidor de PD-1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-1. En una modalidad, el inhibidor de PD-1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-1 como se describe en el documento US 2015/0210769, publicado el 30 de julio de 2015, titulado "*Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof*", incorporado por referencia en en su totalidad.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones determinantes de complementariedad (CDR) (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia aminoácida mostrada en la Tabla 5 (por ejemplo, de las secuencias de la región variable de cadena pesada y ligera de BAP049-Clon-E o BAP049-Clon-B descrita en la Tabla 5), o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 5. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición de Kabat (por ejemplo, como se establece en la Tabla 5). En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición de Chothia (por ejemplo, como se establece en la Tabla 5). En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con las definiciones de CDR combinadas de Kabat y Chothia (por ejemplo, como se establece en la Tabla 5). En una modalidad, la combinación de Kabat y Chothia CDR de VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 541). En una modalidad, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones conservativas de aminoácidos), en relación a la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 5, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 5.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 501 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 502 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 503; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 510, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 511 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 512, cada una divulgada en la Tabla 5.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una VHCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 524, una VHCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 525, y una VHCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 526, y una VL que comprende una VLCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 529, una VLCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 530, y una VLCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 531, cada una divulgada en la Tabla 5.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 506, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia o superior a SEQ ID NO: 506. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 520, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia o superior a SEQ ID NO: 520. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 516, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia o superior a SEQ ID NO: 516. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 506 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 520. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 506 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 516.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 507, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia o superior con SEQ ID NO: 507. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 521 o 517, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia o superior con SEQ ID NO: 521 o 517. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID

NO: 507, y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 521 o 517.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 508, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia o superior a SEQ ID NO: 508. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 522, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia o superior a SEQ ID NO: 522. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 518, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia o superior a SEQ ID NO: 518. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 508 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 522. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 508 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 518.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 509, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia o superior con SEQ ID NO: 509. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 523 o 519, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia o superior con SEQ ID NO: 523 o 519. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 509, y una cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 523 o 519.

Las moléculas de anticuerpo descritas en este documento pueden prepararse mediante vectores, células hospedadoras y métodos descritos en el documento US 2015/0210769, incorporados como referencia en su totalidad.

Tabla 5. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 de ejemplo

BAP049-Clon-B HC		
SEQ ID NO: 501 (Kabat)	HCDR 1	TYWMH
SEQ ID NO: 502 (Kabat)	HCDR 2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 503 (Kabat)	HCDR 3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 504 (Chothia)	HCDR 1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 505 (Chothia)	HCDR 2	YPGTGG
SEQ ID NO: 503 (Chothia)	HCDR 3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWV RQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO: 507	VH de ADN	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGG TTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGG GTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATG GGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGCC GATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC ACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 508	Cadena pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWV RQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

		EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 509	Cadena pesada de ADN	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGG TTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGG GTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATG GGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGCC GATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC ACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACT AAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGC CTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTG TCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCAC ACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACT CGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCT GGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAA GCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATC GAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCC GGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCA CCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACC CCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAG GAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGAT GGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAG GGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTC CGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGG GAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGAC TTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCA AGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGC CACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTC TCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGG AAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACT CAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGT GGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCA GCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACT ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP049-Clon-B LC		

SEQ ID NO: 510 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 511 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 512 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 513 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 514 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 515 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 516	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFL TWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDF TFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 517	VL de ADN	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGC CTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAA TCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAG AACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAA GCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGA GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGC AGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGTCAGAACG ACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTA AGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 518	Cadena Ligera	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFL TWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDF TFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 519	Cadena Ligera de ADN	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGC CTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAA TCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAG AACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAA GCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGA GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGC AGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGTCAGAACG ACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTA

		AGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCG TGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGA GCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACT TCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGG ACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC GAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCAC CAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
BAP049-Clon-E HC		
SEQ ID NO: 501 (Kabat)	HCDR 1	TYWMH
SEQ ID NO: 502 (Kabat)	HCDR 2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 503 (Kabat)	HCDR 3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 504 (Chothia)	HCDR 1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 505 (Chothia)	HCDR 2	YPGTGG
SEQ ID NO: 503 (Chothia)	HCDR 3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWV RQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO: 507	VH de ADN	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGG TTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGG GTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATG GGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGCC GATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC ACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 508	Cadena pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWV RQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQG

		TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 509	Cadena pesada de ADN	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGG TTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGG GTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATG GGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGCC GATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC ACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACT AAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGC CTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTG TCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCAC ACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACT CGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCT GGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAA GCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATC GAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCC GGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCA CCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACC CCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAG GAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGAT GGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAG GGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTC CGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGG GAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGAC TTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCA AGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGC CACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTC TCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG

		ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGG AAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACT CAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGT GGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCA GCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACT ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP049-Clon-E LC		
SEQ ID NO: 510 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 511 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 512 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 513 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 514 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 515 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 520	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFL TWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDF TFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 521	VL de ADN	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGC CTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAA TCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAG AACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAA GCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGA GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGG AAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAACG ACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTA AGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 522	Cadena Ligera	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFL TWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDF TFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 523	Cadena Ligera	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGC CTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAA

	de ADN	TCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAG AACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAA GCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGA GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGG AAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAACG ACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTA AGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCG TGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGA GCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACT TCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGG ACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC GAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCAC CAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
BAP049-Clon-B HC		
SEQ ID NO: 524 (Kabat)	HCDR 1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 525 (Kabat)	HCDR 2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGAC GAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 526 (Kabat)	HCDR 3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 527 (Chothia)	HCDR 1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 528 (Chothia)	HCDR 2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 526 (Chothia)	HCDR 3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-Clon-B LC		
SEQ ID NO: 529 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAG AAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 530 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 531 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 532 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAAC TTC

SEQ ID NO: 533 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 534 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-Clon-E HC		
SEQ ID NO: 524 (Kabat)	HCDR 1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 525 (Kabat)	HCDR 2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGAC GAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 526 (Kabat)	HCDR 3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 527 (Chothia)	HCDR 1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 528 (Chothia)	HCDR 2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 526 (Chothia)	HCDR 3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-Clon-E LC		
SEQ ID NO: 529 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAG AAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 530 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 531 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 532 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAAC TTC
SEQ ID NO: 533 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 534 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

Otros Inhibidores de PD-1 de Ejemplo

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es Nivolumab (Bristol-Myers Squibb), también conocida como MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 u OPDIVO®. Nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos anti-PD-1 se describen, por ejemplo, en los documentos US8.008.449 y WO 2006/121168, incorporados como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1

comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de Nivolumab, ej, como se describe en la Tabla 6.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es Pembrolizumab (Merck & Co), también conocida como Lambrolizumab, MK-3475, MK03475, SCH-900475 o KEYTRUDA®. El pembrolizumab y otros anticuerpos anti-PD-1 se describen en Hamid, O. (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134 - 44, US8.354.509 y WO 2009/114335, incorporados como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de Pembrolizumab, ej, como se describe en la Tabla 6.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es Pidilizumab (CureTech), también conocida como CT-011. El pidilizumab y otros anticuerpos anti-PD-1 se describen en Rosenblatt, J. (2011) *J Immunotherapy* 34 (5): 409 - 18, US7.695.715, US7.332.582 y US8.686.119, incorporados como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de Pidilizumab, por ejemplo, como se describe en la Tabla 6.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es MEDI0680 (Medimmune), también conocida como AMP-514. MEDI0680 y otros anticuerpos anti-PD-1 se describen, por ejemplo, en los documentos US9.205.148 y WO 2012/145493, incorporados como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de MEDI0680.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es REGN2810 (Regeneron). En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de REGN2810.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es PF-06801591 (Pfizer). En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de PF-06801591.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es BGB-A317 o BGB-108 (Beigene). En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de BGB-A317 o BGB-108.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es INCSHR1210 (Incyte), también conocida como INCSHR01210 o SHR-1210. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de INCSHR1210.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es TSR-042 (Tesaro), también conocida como ANB011. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de TSR-042.

Otros anticuerpos anti-PD-1 conocidos incluyen los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US8.735.553, US7.488.802, US8.927.697, US8.993.731 y EE.UU. 9.102.727, incorporados como referencia en su totalidad.

En una modalidad, el anticuerpo anti-PD-1 es un anticuerpo que compite por la unión con, y/o se une al mismo epítopo en PD-1 que uno de los anticuerpos anti-PD-1 descritos en este documento.

En una modalidad, el inhibidor de PD-1 es un péptido que inhibe la ruta de señalización de PD-1, por ejemplo, como se describe en el documento US8.907.053, incorporado como referencia en su totalidad. En una modalidad, el inhibidor de PD-1 es una inmunoadhesina

(por ejemplo, una inmunoadhesina que comprende una parte de unión extracelular o PD-L1 o PD-L2 fusionado a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina). En una modalidad, el inhibidor de PD-1 es AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune), por ejemplo, descrito en WO 2010/027827 y WO 2011/066342, incorporados como referencia en su totalidad).

Tabla 6. Secuencias de aminoácidos de otras moléculas de anticuerpo anti-PD-1 de ejemplo.

Nivolumab		
SEQ ID NO: 535	Cadena pesada	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 536	Cadena Ligera	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Pembrolizumab		
SEQ ID NO: 537	Cadena pesada	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 538	Cadena Ligera	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Pidilizumab		
SEQ ID NO: 539	Cadena pesada	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTYAEEFKGRFVFSLDTSVNTAYLQITSLTAEDTGMYFCVRVGYDALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 540	Cadena Ligera	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSYMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTSYCLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Inhibidores de PD-L1 de ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la resente se administra en combinación con un inhibidor de PD-L1. Cada inhibidor de PD-L1 puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión, o un oligopéptido. En algunas modalidades, el inhibidor PD-L1 se elige de FAZ053 (Novartis), Atezolizumab (Genentech/Roche), Avelumab (Merck Serono y Pfizer), Durvalumab (MedImmune/AstraZeneca) o BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb).

Moléculas de Anticuerpo anti-PD-1 de ejemplo

En una modalidad, el inhibidor de PD-L1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-L1. En una modalidad, el inhibidor de PD-L1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en el documento US 2016/0108123, publicado el 21 de abril de 2016,

titulado "*Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof*", incorporado por referencia en en su totalidad.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones determinantes de complementariedad (CDR) (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia aminoácida mostrada en la Tabla 7 (por ejemplo, de las secuencias de la región variable de cadena pesada y ligera de BAP058-Clon O o BAP058-Clon-N descrita en la Tabla 7), o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 7. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición de Kabat (por ejemplo, como se establece en la Tabla 7). En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición de Chothia (por ejemplo, como se establece en la Tabla 7). En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con las definiciones de CDR combinadas de Kabat y Chothia (por ejemplo, como se establece en la Tabla 7). En una modalidad, la combinación de Kabat y Chotia CDR de VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSYWMY (SEQ ID NO: 647). 647). En una modalidad, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones conservativas de aminoácidos), en relación a la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 7, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 7.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 601 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 602 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 603; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 609, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 610 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 611, cada una divulgada en la Tabla 7.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una VH que comprende una VHCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 628, una VHCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 629, y una VHCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 630, y una VL

que comprende una VLCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 633, una VLCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 634, y una VLCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 635, cada una divulgada en la Tabla 7.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 606, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 606. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 616, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia o más con la SEQ ID NO: 616. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 620, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 620. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 624, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 624. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 606 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 616. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 620 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 624.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende un VH codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 607, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 607. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende un VL codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 617, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 617. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende un VH codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 621, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la

SEQ ID NO: 621. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende un VL codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 625, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 625. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 607 y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 617. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 621 y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 625.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 608, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 608. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 618, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 618. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 622, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 622. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 626, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 626. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 608 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 618. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 622 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 626.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 615, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de

secuencia con la SEQ ID NO: 615. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena ligera codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 619, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 619. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 623, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 623. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena ligera codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 627, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 627. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 615 y una cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 619. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 623 y una cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 627.

Las moléculas de anticuerpo descritas en este documento pueden prepararse mediante vectores, células hospedadoras y métodos descritos en el documento US2016/0108123, incorporados como referencia en su totalidad.

Tabla 7. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 de ejemplo

BAP058-Clon O HC		
SEQ ID NO: 601 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 602 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 603 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 604 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 605 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 603 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY

SEQ ID NO: 606	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 607	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAG TCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACT GGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGG ATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAA GTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATTA GTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAG ATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTA CTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTACG CTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACC GTGTCTTCA
SEQ ID NO: 608	Cadena pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG
SEQ ID NO: 615	Cadena pesada de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAG TCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACT GGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGG ATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAA GTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATTA GTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAG ATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTA CTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTACG CTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACC GTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTC CCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCC ACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTC CCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGC CCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCT GCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGT CACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTA CACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTA

		AGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCA CCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGC GGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAG GACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACA TGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGA GGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGG TGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCA GTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGAC GGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGT ACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGC TCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACA GCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGA GCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTG ACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATC GCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAA CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAG ACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGG ATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGC TGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTAC ACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP058-Clon O LC		
SEQ ID NO: 609 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 610 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 611(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 612 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 613 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 614 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 616	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 617	VL de ADN	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAA AGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGT ATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGA TCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCT CTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCA CCTTCACTATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGACGCCG CTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCC TGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG

SEQ ID NO: 618	Cadena Ligera	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 619	Cadena Ligera de ADN	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAA AGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGT ATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGA TCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCT CTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCA CCTTCACTATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGACGCCG CTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCC TGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG CGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCC CCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG CGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGC AGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCA GGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAT AAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCT GTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCG AGTGC
BAP058-Clon N HC		
SEQ ID NO: 601 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 602 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 603 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 604 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 605 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 603 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 620	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 621	VH de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAG TCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACT GGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGG

		ATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAA GTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCA CCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAC TGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACT ACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTACGCT ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGT GTCTTCA
SEQ ID NO: 622	Cadena pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG
SEQ ID NO: 623	Cadena pesada de ADN	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAG TCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACT GGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGG ATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAA GTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCA CCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAC TGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACT ACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTACGCT ATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGT GTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCC CCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCA CCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCC CGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCC CTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTG CAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTC ACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTAC ACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAA GGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCAC CGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCG GTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGG ACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACAT GCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAG GTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAG TTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACG

		GTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTA CAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCT CAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAG CCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAG CCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGA CTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCG CCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAAC AACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGA CGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGA TAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCT GTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACA CTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP058-Clon N LC		
SEQ ID NO: 609 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 610 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 611(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 612 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 613 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 614 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 624	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 625	VL de ADN	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCC GTGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAA GCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTAT CAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGCTGAT CTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTC TAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCA CCCTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCG CTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCC TGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 626	Cadena Ligera	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 627	Cadena Ligera de ADN	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCC GTGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAA GCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTAT

		CAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGCTGAT CTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTC TAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCA CCCTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCG CTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCC TGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG CGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCC CCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG CGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGC AGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCA GGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAT AAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCT GTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCG AGTGC
BAP058-Clon O HC		
SEQ ID NO: 628 (Kabat)	HCDR1	Agctactggatgtac
SEQ ID NO: 629 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacgagaagtttaagaat
SEQ ID NO: 630 (Kabat)	HCDR3	Gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 631 (Chothia)	HCDR1	Ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 632 (Chothia)	HCDR2	Gaccctaatagcggctct
SEQ ID NO: 630 (Chothia)	HCDR3	Gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
BAP058-Clon O LC		
SEQ ID NO: 633 (Kabat)	LCDR1	Aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 634 (Kabat)	LCDR2	Tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 635 (Kabat)	LCDR3	Cagcagtataatagctacccccctgacc
SEQ ID NO: 636 (Chothia)	LCDR1	Tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 637 (Chothia)	LCDR2	Tgggcctct
SEQ ID NO: 638 (Chothia)	LCDR3	Tataatagctacccccctg
BAP058-Clon N HC		
SEQ ID NO: 628 (Kabat)	HCDR1	Agctactggatgtac

SEQ ID NO: 629 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacgagaagtttaagaat
SEQ ID NO: 630 (Kabat)	HCDR3	Gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 631 (Chothia)	HCDR1	Ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 632 (Chothia)	HCDR2	Gaccctaatagcggctct
SEQ ID NO: 630 (Chothia)	HCDR3	Gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
BAP058-Clon N LC		
SEQ ID NO: 633 (Kabat)	LCDR1	Aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 634 (Kabat)	LCDR2	Tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 635 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
SEQ ID NO: 636 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 637 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 638 (Chothia)	LCDR3	Tataatagctacccccctg

Otros Inhibidores de PD-L1 de Ejemplo

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es Atezolizumab (Genentech/Roche), también conocida como MPDL3280A, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70, o TECENTRIQ™. Atezolizumab y otros anticuerpos anti-PD-L1 se describen en el documento US8.217.149, incorporado como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de Atezolizuma, por ejemplo, como se describe en la Tabla 8.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es Avelumab (Merck Serono y Pfizer), también conocida como MSB0010718C. Avelumab y otros anticuerpos anti-PD-L1 se describen en el documento WO 2013/079174, incorporado como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la

secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de Avelumab, por ejemplo, como se describe en la Tabla 8.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es Durvalumab (MedImmune/AstraZeneca), también conocida como MEDI4736. Durvalumab y otros anticuerpos anti-PD-L1 se describen en el documento US8.779.108, incorporado como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de Durvalumab, por ejemplo, como se describe en la Tabla 8.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), también conocida como MDX-1105 o 12ª4. BMS-936559 y otros anticuerpos anti-PD-L1 se describen en los documentos US7.943.743 y WO 2015/081158, incorporados como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de BMS-936559, ej, como se describe en la Tabla 8.

Anticuerpos anti-PD-L1 más conocidos incluyen los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US8.168.179, US8.552.154, US8.460.927 y US9.175.082, incorporadas como referencia en su totalidad.

En una modalidad, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo que compite por la unión con, y/o se une al mismo epítopo en PD-L1 que uno de los anticuerpos anti-PD-L1 descritos en este documento.

Tabla 8. Secuencias de aminoácidos de otras moléculas de anticuerpo anti-PD-L1 de ejemplo.

Atezolizumab		
SEQ ID NO: 639	Cadena pesada	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGK GLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV

		EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 640	Cadena Ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Avelumab		
SEQ ID NO: 641	Cadena pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGK GLEWVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 642	Cadena Ligera	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
Durvalumab		
SEQ ID NO: 643	Cadena pesada	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPG KGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 644	Cadena Ligera	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BMS-936559		
SEQ ID NO: 645	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 646	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK

Inhibidores de LAG-3 de Ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula anti-CD73 descrita en este documento se administra en combinación con un inhibidor de LAG-3 conocido en la técnica. Cada inhibidor de LAG-3 puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión, o un oligopéptido. En algunas modalidades, el inhibidor de LAG-3 se elige de LAG525 (Novartis), BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), TSR-033 (Tesaro), MK-4280 (Merck & Co) o REGN3767 (Regeneron).

Moléculas de Anticuerpo anti-LAG-3 de Ejemplo

En una modalidad, el inhibidor de LAG-3 es una molécula de anticuerpo anti-LAG-3. En una modalidad, el inhibidor de LAG-3 es una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe en el documento US 2015/0259420, publicado el 17 de septiembre de 2015, titulado "*Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof*", incorporado por referencia en en su totalidad.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG3 comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones determinantes de complementariedad (CDR) (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia aminoácida mostrada en la Tabla 9 (por ejemplo, de las secuencias de la región variable de cadena pesada y ligera de BAP050-Clon I o BAP050-Clon-J descrita en la Tabla 9), o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 9. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición de Kabat

(por ejemplo, como se establece en la Tabla 9). En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición de Chothia (por ejemplo, como se establece en la Tabla 5). En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con las definiciones de CDR combinadas de Kabat y Chothia (por ejemplo, como se establece en la Tabla 9). En una modalidad, la combinación de Kabat y Chotia CDR de VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GFTLTNYGMN (SEQ ID NO: 766). En una modalidad, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones conservativas de aminoácidos), en relación a la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 9, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 9.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 701 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 702 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 703; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 710, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 711 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 712, cada una divulgada en la Tabla 9.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VH que comprende una VHCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 736 o 737, una VHCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 738 o 739, y VHCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 740 o 741; y una VL que comprende una VLCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 746 o 747, una VLCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 748 o 749, y una VLCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 750 o 751, cada una divulgada en la Tabla 9. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VH que comprende una VHCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 758 o 737, una VHCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 759 o 739, y VHCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 760 o 741; y una VL que comprende una VLCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 746 o 747, una VLCDR2 codificada por la

secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 748 o 749, y una VLCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 750 o 751, cada una divulgada en la Tabla 9.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 706, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 706. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 718, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 718. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 724, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 724. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 730, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 730. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 706 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 718. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 724 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 730.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende un VH codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 707 o 708, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 707 o 708. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende un VL codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 719 o 720, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 719 o 720. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende un VH codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 725 o 726, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 725 o 726. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende un VL codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:

731 o 732, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 731 o 732. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 707 o 708 y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 719 o 720. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 725 o 726 y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 731 o 732.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 709, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 709. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 721, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 721. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 727, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 727. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 733, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 733. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 709 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 721. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 727 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 733.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 716 o 717, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 716 o 717. En una modalidad, la molécula de anticuerpo

comprende una cadena ligera codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 722 o 723, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 722 o 723. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 728 o 729, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 728 o 729. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena ligera codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 734 o 735, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 734 o 735. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 716 o 717 y una cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 722 o 723. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 728 o 729 y una cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 734 o 735.

Las moléculas de anticuerpo descritas en este documento pueden prepararse mediante vectores, células hospedadoras y métodos descritos en el documento US 2015/0259420, incorporados como referencia en su totalidad.

Tabla 9. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 de ejemplo

BAP050-Clon I HC		
SEQ ID NO: 701 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO 702 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO 703 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO 704 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 705 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO 703 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY

SEQ ID NO:706	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNW VRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLD TSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAE AMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 707	VH de ADN	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAA GAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGC ATCCGGATTCACCCTCACCAATTACGGGATGAACTG GGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTGGA TCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCT ACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTCTCCC TCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAATCTC CTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTG CGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAA CGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAC TGTGACTGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 708	VH de ADN	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG AAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC TCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGG GTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGAT CGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTA CGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTCTCCCT GGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTC CAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTG CGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAA CGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCAC CGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 709	Cadena pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNW VRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLD TSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAE AMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG

SEQ ID NO: 716	Cadena pesada de ADN	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAA GAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGC ATCCGGATTCACCCTCACCAATTACGGGATGAACTG GGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTGGA TCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCT ACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTCTCCC TCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAATCTC CTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTG CGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAA CGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAC TGTGACTGTGTCCAGCGCGTCCACTAAGGGCCCGTC CGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAG CGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGA TTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAG CGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGC TGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTC GGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAA GACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAA CACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACG GCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCT CGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCC AAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTG ACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCG GAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAG GTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCA GTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACG GTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTAC AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCA ATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCC CCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCA GGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTG CCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGT GGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACT ACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGAT CCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAG CAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGT GATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAA GTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA

SEQ ID NO: 717	Cadena pesada de ADN	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG AAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC TCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGG GTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGAT CGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTA CGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTCTCCCT GGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTC CAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTG CGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAA CGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCAC CGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCAG CGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAG CGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGA CTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAG CGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGC CGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAA GACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACG GCCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAGTTCCT GGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCC CAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGT GACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCC CGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGC AGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGA CCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGT ACAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCA GCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAG CCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGC CAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAC CTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACG GCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACA AGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCT CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clon I LC		

SEQ ID NO: 710 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO 711 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO 712 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO 713 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO 714 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 715 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO 718	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQK PGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 719	VL de ADN	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGC TCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATC TGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCT ACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCTA GGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCC TGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCTAC CTACTACTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 720	VL de ADN	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCT GCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCC TCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTAT CTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATC TACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCCA GATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCT GACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCAC CTACTACTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 721	Cadena Ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQK PGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 722	Cadena Ligera de ADN	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGC TCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATC TGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCT ACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCTA GGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCC TGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCTAC CTACTACTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTAC GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGC GACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGT GTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC CGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 723	Cadena Ligera de ADN	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCT GCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCC TCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTAT CTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATC TACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCCA GATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCT GACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCAC CTACTACTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTAC GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCAAGC GACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGT GTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTA CGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC CGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP050-Clon J HC		
SEQ ID NO: 701 (Kabat)	HCDR1	NYGMN

SEQ ID NO 702 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO 703 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 704 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO 705 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO 703 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO 724	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNW VRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSL DTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNA EAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 725	VH de ADN	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGC TAGTGGCTTCACCCTGACTAACTACGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGAT GGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTA CGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCGTGTTTAGCCT GGACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGATCTCT AGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGAAACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAAC GCCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACC GTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 726	VH de ADN	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG AAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC TCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGG GTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATG GGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTAC GCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTCTCCCTG GACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCC AGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGC GCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAAC GCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 727	Cadena pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNW VRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSL DTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNA EAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST

		AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ ID NO: 728	Cadena pesada de ADN	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGC TAGTGGCTTCACCCTGACTAACTACGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGAT GGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTA CGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCGTGTTTAGCCT GGACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGATCTCT AGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGAAACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAAC GCCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACC GTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCC GTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGC GAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGAT TACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCT GTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCG GTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAG ACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAAC ACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGG CCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTC GGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCA AGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGA CATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGG AGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGG TGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAG TTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGG TGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACA AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAA TCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCC CGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAG GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGC

		CTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTG GAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTA CAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATC CTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGC AGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTG ATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAG TCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 729	Cadena pesada de ADN	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG AAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC TCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGG GTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATG GGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTAC GCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTCTCCCTG GACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCC AGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGC GCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAAC GCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCAGC GTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGC GAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGAC TACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAG ACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGG CCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAGTTCCTG GGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCC AAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG ACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCC GAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCA GTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGAC CGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTA CAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAG CATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGC CTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCC AAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAAC

		TACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGC AGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAG TCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG AAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clon J LC		
SEQ ID NO: 710 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO 711 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO 712 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO 713 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO 714 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO 715 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 730	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNI ESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO 731	VL de ADN	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGC TCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATC AGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCT ACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGAATCCCCCCTA GGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCC TGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGACGCCGCCT ACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 732	VL de ADN	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCT GCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCC TCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCCCCCCTA GATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGACTTCACCCT GACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCCGCCTA CTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG

SEQ ID NO: 733	Cadena Ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNI ESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO 734	Cadena Ligera de ADN	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGC TCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATC AGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCT ACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGAATCCCCCCTA GGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCC TGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGACGCCGCCT ACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTAC GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGC GACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGT GTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC CGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 735	Cadena Ligera de ADN	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCT GCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCC TCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCCCCCCTA GATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGACTTCACCCT GACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCCGCCTA CTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTAC GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCAAGC GACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGT GTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTA

		CGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC CGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP050-Clon I HC		
SEQ ID NO: 736 (Kabat)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 737 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 738 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCG GACGATTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 739 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCC GACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 740 (Kabat)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAA GCCATGGACTAC
SEQ ID NO: 741 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 742 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTCACCAATTAC
SEQ ID NO: 743 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 744 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 745 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 740 (Chothia)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAA GCCATGGACTAC
SEQ ID NO: 741 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTAT
BAP050-Clon I LC		
SEQ ID NO: 746 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 747 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 748 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 749 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 750 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC

SEQ ID NO: 751 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 752 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 753 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
SEQ ID NO: 754 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 755 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 756 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 757 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Clon J HC		
SEQ ID NO: 758 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 737 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 759 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCC GACGACTTTAAGGGC
SEQ ID NO: 739 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCC GACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 760 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAG GCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 741 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 761 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC
SEQ ID NO: 743 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 744 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 745 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 760 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAG GCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 741 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTAT

BAP050-Clon J LC		
SEQ ID NO: 746 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 747 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 748 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 749 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 750 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 751 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 752 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 753 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
SEQ ID NO: 754 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 755 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 756 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 757 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

Otros Inhibidores de LAG-3 de ejemplo

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), también conocida como BMS986016. IMP731 y otros anticuerpos anti-LAG-3 se describen en los documentos WO 2015/116539 y US9.505.839, incorporados como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de BMS-986016, por ejemplo, como se describe en la Tabla 10.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es TSR-033 (Tesaro). En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las

secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de TSR-033.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es MK-4280 (Merck & Co). En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de MK-4280.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es REGN3767 (Regeneron). En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de REGN3767.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es IMP731 o GSK2831781 (GSK y Prima BioMed). IMP731 y otros anticuerpos anti-LAG-3 se describen en los documentos WO 2008/132601 y US9.244.059, incorporados como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de IMP731, ej, como se describe en la Tabla 10. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de GSK2831781.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es IMP761 (Prima BioMed). En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de IMP761.

Otros anticuerpos anti-LAG-3 conocidos incluyen los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US9.244.059, US9.505.839, incorporados como referencia en su totalidad.

En una modalidad, el anticuerpo anti-LAG-3 es un anticuerpo que compite por la unión con, y/o se une al mismo epítopo en LAG-3 que uno de los anticuerpos anti-LAG-3 descritos en este documento.

En una modalidad, el inhibidor anti-LAG-3 es una proteína LAG-3 soluble, por ejemplo, IMP321 (Prima BioMed), por ejemplo, como se describe en el documento WO 2009/044273, incorporado como referencia en su totalidad.

Tabla 10. Secuencias de aminoácidos de otras moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 de ejemplo.

BMS-986016		
SEQ ID NO: 762	Cadena pesada	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQ PPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKSRVTLSLDTSKNQFSL KLRSVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK
SEQ ID NO: 763	Cadena Ligera	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDF AVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
IMP731		
SEQ ID NO: 764	Cadena pesada	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTAYGVNWVRQP PGKGLEWLGMIWDDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFL KMNSLQTDDTARYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

		SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 765	Cadena Ligera	DIVMTQSPSSLAVSVGQKVTMSCKSSQSLLNGSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRDSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCLQHFGTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Inhibidores deb TIM-3 de Ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente se administra en combinación con un inhibidor TIM-3. El inhibidor de TIM-3 puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión, o un oligopéptido. En algunas modalidades, el inhibidor de TIM-3 se elige de MGB453 (Novartis), TSR-022 (Tesaro), o LY3321367 (Eli Lilly).

Moléculas de Anticuerpo anti-TIM-3 de Ejemplo

En una modalidad, el inhibidor de TIM-3 es una molécula de anticuerpo anti-TIM-3. En una modalidad, el inhibidor de TIM-3 es una molécula de anticuerpo anti-TIM-3 como se describe en el documento US 2015/0218274, publicado el 06 de agosto de 2015, titulado "*Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof*", incorporado como referencia en en su totalidad.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM3 comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones determinantes de complementariedad (CDR) (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia aminoácida mostrada en la Tabla 11 (por ejemplo, de las secuencias de la región variable de cadena pesada y ligera de ABTIM3-hum11 o ABTIM3-hum03 descrita en la Tabla 11), o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 11. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición de Kabat (por ejemplo, como se establece en la Tabla 11). En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición de Chothia (por ejemplo, como se establece en la Tabla 11). En una modalidad, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de

aminoácidos (por ejemplo, sustituciones conservativas de aminoácidos), en relación a la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 11, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 11.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 801 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 802 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 803; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 810, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 811 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 812, cada una divulgada en la Tabla 11. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 801 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 820 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 803; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 810, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 811 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 812, cada una divulgada en la Tabla 11.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 806, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 806. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 816, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 816. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 822, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 822. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 826, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 826. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una VH

que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 806 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 816. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 822 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 826.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende un VH codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 807, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 807. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende un VL codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 817, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 817. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende un VH codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 823, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 823. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende un VL codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 827, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 827. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 807, y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 817. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 823 y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 827.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 808, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 808. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 818, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 818. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una cadena pesada que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 824, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 824. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 828, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 828. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 808 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 818. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 824 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 828.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 809, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 809. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena ligera codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 819, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 819. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 825, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 825. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena ligera codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 829, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 829. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 809 y una cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 819. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 825 y una cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 829.

Las moléculas de anticuerpo descritas en este documento pueden prepararse mediante vectores, células hospedadoras y métodos descritos en el documento US2015/0218274, incorporado como referencia en su totalidad.

Tabla 11. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las moléculas de anticuerpo anti-TIM-3 de ejemplo

ABTIM3-hum11		
SEQ ID NO: 801 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 802 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 803 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 804 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 805 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 803 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 806	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMH WVRQAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTI TADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 807	VH de ADN	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAA GCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA CTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGT GGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACT AGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTAT CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGG AACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTC TACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTAT GGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGT CTAGC
SEQ ID NO: 808	Cadena pesada	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMH WVRQAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTI TADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

		SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 809	Cadena pesada de ADN	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAA GCTAGTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCA CTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGT GGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACT AGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTAT CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGG AACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTC TACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTAT GGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGT CTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCC CTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCAC CGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCC GGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCC TGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTG CAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGT CACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCT ACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCC CACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTC GGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCC AAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGT GACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATC CGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGG AGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTG CTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAA GGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTC CTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAG GGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCC ACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTC TCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCG GATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCC GGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGG ACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGA CCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGT GTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACA ACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGG GA
SEQ ID NO: 810 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 811 (Kabat)	LCDR2	AASNVES

SEQ ID NO: 812 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 813 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 814 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 815 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 816	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQ WYQQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 817	VL de ADN	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTA GAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGC CTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAG CCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTG GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGG TAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCT GCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGC ACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 818	Cadena Ligera	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQ WYQQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 819	Cadena Ligera de ADN	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTA GAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGC CTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAG CCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTG GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGG TAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCT GCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGC ACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCC CAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGC TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTG GAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACT CCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCT GCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

ABTIM3-hum03		
SEQ ID NO: 801 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 820 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 803 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 804 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 821 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 803 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 822	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMH WVRQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATM TADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMD YWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 823	VH de ADN	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAA GCTAGTGGCTATACTTTCACTTCTTATAATATGCAC TGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTG GATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTT CCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATG ACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGA ACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCAATG GACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTC TAGC
SEQ ID NO: 824	Cadena pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMH WVRQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATM TADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 825	Cadena pesada de ADN	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGA AGAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAA GCTAGTGGCTATACTTTCACTTCTTATAATATGCAC TGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTG GATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTT

		CCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATG ACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGA ACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCAATG GACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTC TAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCC TGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACC GCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCC GGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCC TGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTG CAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGT CACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCT ACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCC CACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTC GGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCC AAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGT GACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATC CGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGG AGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTG CTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAA GGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTC CTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAG GGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCC ACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTC TCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCG GATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCC GGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGG ACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGA CCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGT GTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACA ACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGG GA
SEQ ID NO: 810 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 811 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 812 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 813 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 814 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 815 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS

SEQ ID NO: 826	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLM QWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEI K
SEQ ID NO: 827	VL de ADN	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGC CGTCAGCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTA GAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGC CTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACC CCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGG AATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCT GCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGC ACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 828	Cadena Ligera	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLM QWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 829	Cadena Ligera de ADN	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGC CGTCAGCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTA GAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGC CTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACC CCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGG AATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCT GCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGC ACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCC CAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGC TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTG GAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACT CCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCT GCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

Otros inhibidores de TIM-3 de Ejemplo

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 es TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro). En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM3 comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la

secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de TSR-022. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de APE5137 o APE5121, por ejemplo, como se describe en la Tabla 12. APE5137, APE5121 y otros anticuerpos anti-TIM-3 se describen en el documento WO 2016/161270, incorporado como referencia en su totalidad.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 es LY3321367 (Eli Lilly). En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM3 comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de LY3321367.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 es el clon de anticuerpo F38-2E2. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-TIM3 comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de F38-2E2.

Otros anticuerpos anti-TIM-3 conocidos incluyen los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US8.552.156, US8.841.418 y US9.163.087, incorporados como referencia en su totalidad.

En una modalidad, el anticuerpo anti-TIM-3 es un anticuerpo que compite por la unión con, y/o se une al mismo epítopo en TIM-3 que uno de los anticuerpos anti-TIM-3 descritos en este documento.

Tabla 12. Secuencias de aminoácidos de otras moléculas de anticuerpo anti-TIM-3 de ejemplo.

APE5137		
SEQ ID NO: 830	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAP GKGLDWVSTISGGGTYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCASMDYWGQGTTVTVSSA
SEQ ID NO: 831	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQKPGKA PKLLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYC QQSHSAPLTFGGGTKVEIKR
APE5121		

SEQ ID NO: 832	VH	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKKYYVGPADYWGQGTLVTVSSG
SEQ ID NO: 833	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQ HKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQYYSSPLTFGGGTKIEVK

Inhibidores de CTLA-4 de ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la resente se administra en combinación con un inhibidor CTLA-4. Cada inhibidor de CTLA-4 puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión, o un oligopéptido. En algunas modalidades, el inhibidor de CTLA-4 es Ipilimumab (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb) o Tremelimumab (Pfizer). El anticuerpo Ipilimumab y otros anticuerpos anti-CTLA-4 se describen en el documento US6.984.720, incorporado en la presente como referencia. El anticuerpo Tremelimumab y otros anticuerpos anti-CTLA-4 se describen en el documento EE.UU. 7.411.057, incorporado en la presente como referencia.

Agonistas GITR de Ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente se administra en combinación con un antigeno GITR. El agonista GITR puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión, o un oligopéptido. En algunas modalidades, el agonista de GITR es GWN323 (Novartis), BMS-986156 (BMS), MK-4166 o MK-1248 (Merck), TRX518 (Leap Therapeutics), INCAGN1876 (Incyte/Agenus), AMG 228 (Amgen) o INBRX-110 (Inhibrx).

Moléculas de Anticuerpo anti-GITR de Ejemplo

En una modalidad, el agonista de GITR es una molécula de anticuerpo anti-GITR. En una modalidad, el agonista de GITR es una molécula de anticuerpo anti-GITR como se describe en el documento WO 2016/057846, publicado el 14 de abril de 2016, titulado *"Compositions and Methods of Use for Augmented Immune Response and Cancer Therapy"*, incorporado como referencia en su totalidad.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones determinantes de complementariedad (CDR) (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia aminoácida mostrada en la Tabla 13 (por ejemplo, de las secuencias de la región variable de cadena pesada y ligera de MAB7 descrita en la Tabla 13), o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 13. En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición de Kabat (por ejemplo, como se establece en la Tabla 13). En algunas modalidades, las CDR están de acuerdo con la definición de Chothia (por ejemplo, como se establece en la Tabla 13). En una modalidad, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones conservativas de aminoácidos), en relación a la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 13, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 13.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 de SEQ ID NO: 909 y la secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 911 y la secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 913; y una cadena ligera de la región variable (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 914, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 916 y la secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 918, cada una divulgada en la Tabla 13.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 901, o una secuencia de aminoácidos al menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a SEQ ID NO: 901. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 902, o una secuencia de aminoácidos al menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a SEQ ID NO: 902. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 901 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 902.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 905, o una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a SEQ ID NO: 905. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 906, o una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a SEQ ID NO: 906. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 905, y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 906.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 903, o una secuencia de aminoácidos al menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a SEQ ID NO: 903. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 904, o una secuencia de aminoácidos al menos 85%, 90%, 95% o 99% idéntica o superior a SEQ ID NO: 904. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 903 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 904.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 907, o una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a SEQ ID NO: 907. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 908, o una secuencia de nucleótidos al menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a SEQ ID NO: 908. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 907 y una cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 908.

Las moléculas de anticuerpo descritas en este documento pueden prepararse mediante vectores, células hospedadoras y métodos descritos en el documento WO 2016/057846, incorporados como referencia en su totalidad.

Tabla 13. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de la molécula de anticuerpo anti-GITR de ejemplo

MAB7		
SEQ ID NO: 901	VH	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSSYGVD WVRQAPGKGLEWVGVIWGGGGTYYASSLMGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHAYGH DGGFAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 902	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAW YQQRPGQAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCGQSYSYPFTFGQGTKLEI K
SEQ ID NO: 903	Cadena Pesada	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSSYGVD WVRQAPGKGLEWVGVIWGGGGTYYASSLMGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHAYGH DGGFAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
SEQ ID NO: 904	Cadena Ligera	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAW YQQRPGQAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCGQSYSYPFTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
SEQ ID NO: 905	VH de ADN	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTG GTGCAGTCCGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGC GCTGCCTCCGGCTTCTCCCTGTCCTCTTACGGCG TGGACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCC TGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGCGGAGGC GGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGGT TCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGG ACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGACACGCCT ACGGCCACGACGGCGGCTTCGCCATGGATTATT GGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 906	VL de ADN	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTG TCTGTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGC TGCAGAGCCTCCGAGTCCGTGTCCTCCAACGTG GCCTGGTATCAGCAGAGACCTGGTCAGGCCCCT CGGCTGCTGATCTACGGCGCCTCTAACCGGGCC

		ACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGC AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGG CTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGC GGCCAGTCCTACTCATACCCCTTCACCTTCGGCC AGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 907	Cadena pesada de ADN	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTG GTGCAGTCCGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGC GCTGCCTCCGGCTTCTCCCTGTCCTCTTACGGCG TGGACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCC TGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGCGGAGGC GGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGGT TCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGG ACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGACACGCCT ACGGCCACGACGGCGGCTTCGCCATGGATTATT GGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCCTCCG CTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCCTGG CCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTG CTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC CGAGCCCGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGC TCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTG CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGC GTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACC CAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCC CAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCC CTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTC CGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACAC CCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGA GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGG AGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCG TGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACG GCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAG GCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGC AAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGT GTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAA GGGCTTCTACCCCAGCGATATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACA AGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCA GCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACA AGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCT GCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCA AG

SEQ ID NO: 908	Cadena Ligera de ADN	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTG TCTGTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGC TGCAGAGCCTCCGAGTCCGTGTCCTCCAACGTG GCCTGGTATCAGCAGAGACCTGGTCAGGCCCCT CGGCTGCTGATCTACGGCGCCTCTAACCGGGCC ACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGC AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGG CTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGC GGCCAGTCCTACTCATACCCCTTCACCTTCGGCC AGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTG GCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCG ACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAG GCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGA GCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAG CAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCA CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTT CAACAGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 909 (KABAT)	HCDR 1	SYGVD
SEQ ID NO: 910 (CHOTHIA)	HCDR 1	GFSLSSY
SEQ ID NO: 911 (KABAT)	HCDR 2	VIWGGGGTYYASSLMG
SEQ ID NO: 912 (CHOTHIA)	HCDR 2	WGGGG
SEQ ID NO: 913 (KABAT)	HCDR 3	HAYGHDGGFAMDY
SEQ ID NO: 913 (CHOTHIA)	HCDR 3	HAYGHDGGFAMDY
SEQ ID NO: 914 (KABAT)	LCDR1	RASESVSSNVA
SEQ ID NO: 915 (CHOTHIA)	LCDR1	SESVSSN
SEQ ID NO: 916 (KABAT)	LCDR2	GASNRAT
SEQ ID NO: 917 (CHOTHIA)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 918 (KABAT)	LCDR3	GQSYSYPFT
SEQ ID NO: 919 (CHOTHIA)	LCDR3	SYSYPF

Otros Agonistas GITR de Ejemplo

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR es BMS-986156 (Bristol-Myers Squibb), también conocida como BMS 986156 o BMS986156. BMS-986156 y otros anticuerpos anti-GITR se describen, por ejemplo, en los documentos US9.228.016 y WO 2016/196792, incorporados como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de BMS-986156 es, por ejemplo, como se describe en la Tabla 14.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR es MK-4166 o MK-1248 (Merck). MK-4166, MK-1248 y otros anticuerpos anti-GITR se describen, por ejemplo. en los documentos US8.709.424, WO 2011/028683, WO 2015/026684, y Mahne, *Cancer Res.* 2017; 77 (5): 1108-1118, incorporados como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de MK-4166 o MK-1248.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR es TRX518 (Leap Therapeutics). TRX518 y otros anticuerpos anti-GITR se describen, por ejemplo, en los documentos US7.812.135, US8.388.967, US9.028.823, WO 2006/105021, y Ponte J y col. (2010) *Clinical Immunology*; 135:S96, incorporado como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de TRX518.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR es INCAGN1876 (Incyte/Agenus). INCAGN1876 y otros anticuerpos anti-GITR se describen, por ejemplo, en los documentos US2015/0368349 y WO 2015/184099, incorporados como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de INCAGN1876.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR es AMG 228 (Amgen). AMG 228 y otros anticuerpos anti-GITR se describen, por ejemplo, en los documentos US9.464.139 y WO 2015/031667, incorporados como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de AMG 228.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-GITR es INBRX-110 (Inhibrx). INBRX-110 y otros anticuerpos anti-GITR se describen, por ejemplo, en los documentos EE.UU. 2017/0022284 y WO 2017/015623, incorporados como referencia en su totalidad. En una modalidad, el agonista GITR comprende una o más de las secuencias CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de INBRX-110.

En una modalidad, el agonista GITR (por ejemplo, una proteína de fusión) es MEDI 1873 (MedImmune), también conocido como MEDI1873. MEDI 1873 y otros agonistas GITR se describen, por ejemplo, en los documentos EE.UU. 2017/0073386, WO 2017/025610 y Ross *et al., Cancer Res* 2016; 76(Supl 14): Resumen nr 561, incorporado como referencia en su totalidad. En una modalidad, el agonista GITR comprende uno o más de un dominio IgG Fc, un dominio de multimerización funcional y un dominio de unión a receptor de un ligando de receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITRL) de MEDI 1873.

Agonistas GITR adicionales conocidos (por ejemplo, anticuerpos anti-GITR) incluyen los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2016/054638, incorporado como referencia en su totalidad.

En una modalidad, el anticuerpo anti-GITR es un anticuerpo que compite por la unión y/o se une al mismo epítopo en GITR que uno de los anticuerpos anti-GITR descritos en la presente memoria.

En una modalidad, el agonista GITR es un péptido que activa la ruta de señalización de GITR. En una modalidad, el agonista GITR es un fragmento de unión a inmunoadhesina (por ejemplo, un fragmento de unión a inmunoadhesina que comprende una porción de GITRL de unión a GITR o extracelular) fusionado a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina).

Tabla 14. Secuencias de aminoácidos de otras moléculas de anticuerpos anti-GITR de ejemplo

BMS-986156		
SEQ ID NO: 920	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAVIWYEGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGDYYYG MDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 921	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQK PGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQFNSYPYTFGQGTKLEIK

Ejemplos de moléculas de anticuerpo multiespecíficas anti-CD3

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento se administra en combinación con una molécula de anticuerpo multiespecífica anti-CD3 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo biespecífica anti-CD3). En una modalidad, la molécula de anticuerpo multiespecífica anti-CD3 se une a CD3 y a un antígeno tumoral diana (TTA). En una modalidad, el TTA se elige entre CD19, CD20, CD38 o CD123. En una modalidad, la molécula de anticuerpo multiespecífica anti-CD3 está en un formato descrito en las Figuras 1ª, 1B, 1C y 125 del documento WO 2016/182751, incorporado aquí como referencia en su totalidad.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo multiespecífica anti-CD3 es una molécula de anticuerpo biespecífica anti-CD3 x anti-CD123, por ejemplo, XENP14045 (por ejemplo, como se expone en la Tabla 15) o una molécula de anticuerpo biespecífica anti-CD3 x anti-CD123 divulgada en los documentos WO 2016/086189 o WO 2016/182751, incorporados en la presente como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD123 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de XENP14045, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia

que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, o 95% de identidad de secuencia con la misma).

En una modalidad, el anticuerpo multiespecífico anti-CD3 es una molécula de anticuerpo biespecífica anti-CD3 x anti-CD20, por ejemplo, XENP13676 (por ejemplo, como se expone en la Tabla 15) o una molécula de anticuerpo biespecífica anti-CD3 x anti-CD20 descrita en WO 2016/086189 o WO 2016/182751, incorporados aquí como referencia en su totalidad. En una modalidad, la molécula de anticuerpo biespecífico anti-CD3 x anti-CD20 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de cadena pesada o ligera, o la secuencia de cadena pesada o ligera de XENP13676, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, o 95% de identidad de secuencia con la misma).

Tabla 15. Secuencias de aminoácidos de moléculas de anticuerpos biespecíficas anti-CD3 de ejemplo

XENP14045 (anti-CD123 x anti-CD3 Fab-scFv-Fc)		
SEQ ID NO: 177	Cadena pesada 1 (anti-CD123 Fab-Fc)	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMKW VKQSHGKSLEWMGDIIPSNGATFYNQKFKGKATLTVDR STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHLLRASWFAYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAV EWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW EQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 178	Cadena pesada 2 (anti-CD3 scFv-Fc)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWV RQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWF AYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKP GKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQ PEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTH

		TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 179	Cadena Ligera	DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNTGNQKNY LTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
XENP13676 (anti-CD20 x anti-CD3 Fab-scFv-Fc)		
SEQ ID NO: 180	Cadena pesada 1 (Fab-Fc)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHW VRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNQKFQGRVTITAD KSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYYGGDWYFNV WGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDI AVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 181	Cadena pesada 2 (scFv-Fc)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWV RQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWF AYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKP GKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQ PEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTH TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 182	Cadena Ligera	QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQQKPG KSPKPLIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG

		NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Complejos de IL15/IL-15Ra de Ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la resente se administra en combinación con un complejo IL-15/IL-15Ra. En algunas modalidades, el complejo IL-15/IL-15Ra se elige de NIZ985 (Novartis), ATL-803 (Altor) o CYP0150 (Cytune).

Complejos de IL-15/IL-15Ra de Ejemplo

En una modalidad, el complejo IL-15/IL-15Ra comprende IL-15 humana en complejo con una forma soluble de IL-15Ra humana. El complejo puede comprender IL-15 unida covalente o no covalentemente a una forma soluble de IL-15Ra. En una modalidad particular, la IL-15 humana está unida de manera no covalente a una forma soluble de IL-15Ra. En una realización particular, la IL-15 humana de la composición comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 183 en la Tabla 16 y la forma soluble de IL-15Ra humana comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 184 en la Tabla 16 como se describe en el documento WO 2014/066527, incorporado como referencia en su totalidad. Las moléculas descritas en este documento pueden prepararse mediante vectores, células hospedadoras y métodos descritos en el documento WO 2007/084342, incorporado como referencia en su totalidad.

Tabla 16. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de complejos IL-15/IL-15Ra de ejemplo

NIZ985		
SEQ ID NO: 183	IL-15 Humana	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA MKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 184	IL-15Ra soluble humana	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTS SLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPST VTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGS QLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASAS HQPPGVYPQG

Otros complejos de IL-15/IL-15Ra de ejemplo

En una modalidad, el complejo IL-15/IL-15Ra es ALT-803, una proteína de fusión IL-15/IL-15Ra Fc (complejo soluble IL-15N72D:IL-15RaSu/Fc). ALT-803 se divulga en el documento WO 2008/143794, incorporado como referencia en su totalidad. En una modalidad, la proteína de fusión IL-15/IL-15Ra Fc comprende las secuencias como se describen en la Tabla 17.

En una modalidad, el complejo IL-15/IL-15Ra comprende IL-15 fusionada al dominio de sushi de IL-15Ra (CYP0150, Cytune). El dominio de sushi de IL-15Ra se refiere a un dominio que comienza en el primer residuo de cisteína después del péptido señal de IL-15Ra, y termina en el cuarto residuo de cisteína después de dicho péptido señal. El complejo de IL-15 fusionado al dominio de sushi de IL-15Ra se describe en los documentos WO 2007/04606 y WO 2012/175222, incorporados como referencia en su totalidad. En una modalidad, la fusión del dominio de sushi IL-15/IL-15Ra comprende las secuencias como se describe en la Tabla 17.

Tabla 17. Secuencias de aminoácidos de otros complejos de IL-15/IL-15Ra de ejemplo

ALT-803 (Altor)		
SEQ ID NO: 185	IL-15N72D	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA MKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANDSLSSNGNV TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 186	IL-15RaSu/ Fc	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTS SLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIREPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Fusión de dominio de sushi IL-15/IL-15Ra (Cytune)		
SEQ ID NO: 187	IL-15 Humana	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA MKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEELEXKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS Donde X es E o K
SEQ ID NO: 188	Dominios Sushi y bisagra Humanos IL-15Ra	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP

Agonistas STING de Ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la resente se administra en combinación con un antigeno STING. En algunas modalidades, la combinación se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de mama, un carcinoma de células escamosas, un melanoma, un cáncer de ovario, un carcinoma de trompa de Falopio, un carcinoma peritoneal, un sarcoma de tejido blando, un cáncer de esófago, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer de endometrio, un cáncer de cuello uterino o un carcinoma de células basales), por ejemplo, una neoplasia hematológica (por ejemplo, una leucemia (por ejemplo, una leucemia linfocítica crónica CLL), o un linfoma (por ejemplo, un linfoma de células B de zona marginal, un linfoma linfocítico pequeño, un linfoma folicular, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin)). En algunas modalidades, el cáncer se elige entre un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, un carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), un cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)), o un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (TNBC)).

En algunas modalidades, el agonista de STING es un dinucleótido cíclico, por ejemplo, un dinucleótido cíclico que comprende nucleobases de purina o pirimidina (por ejemplo, nucleobases de adenosina, guanina, uracilo, timina o citosina). En algunas modalidades, las nucleobases del dinucleótido cíclico comprenden la misma nucleobase o diferentes nucleobases.

En algunas modalidades, el agonista de STING comprende una nucleobase de adenosina o guanosina. En algunas modalidades, el agonista de STING comprende una nucleobase de adenosina y una nucleobase de guanosina. En algunas modalidades, el agonista de STING comprende dos nucleobases de adenosina o dos nucleobases de guanosina.

En algunas modalidades, el agonista de STING comprende un dinucleótido cíclico modificado, por ejemplo, que comprende una nucleobase modificada, una ribosa modificada o un enlace de fosfato modificado. En algunas modalidades, el dinucleótido cíclico modificado comprende un enlace de fosfato modificado, por ejemplo, un tiofosfato.

En algunas modalidades, el agonista de STING comprende un dinucleótido cíclico (por ejemplo, un dinucleótido cíclico modificado) con enlaces fosfato 2', 5' o 3', 5'. En algunas

modalidades, el agonista de STING comprende un dinucleótido cíclico (por ejemplo, un dinucleótido cíclico modificado) con estereoquímica Rp o Sp alrededor de los enlaces de fosfato.

En algunas modalidades, el agonista de STING es Rp,Rp ditio 2',3' c-di-AMP (por ejemplo, Rp,Rp-ditio c-[A(2',5')pA(3',5')p]), o un análogo de dinucleótido cíclico del mismo. En algunas modalidades, el agonista de STING es un compuesto representado en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US2015/0056224 (por ejemplo, un compuesto en la Figura 2c, por ejemplo, compuesto 21 o compuesto 22). En algunas modalidades, el agonista de STING es c-[G(2',5')pG(3',5')p], un derivado del mismo sustituido por ditio ribosa O, o un compuesto representado en la Figura 4 de la Publicación PCT. Nos. WO 2014/189805 y WO 2014/189806. En algunas modalidades, el agonista de STING es c-[A(2',5')pA(3',5')p] o un derivado del mismo sustituido por ditio ribosa O, o es un compuesto representado en la Figura 5 de la Publicación PCT. Nos. WO 2014/189805 y WO 2014/189806. En algunas modalidades, el agonista de STING es c-[G(2',5')pA(3',5')p] o un derivado del mismo sustituido por ditio ribosa O, o es un compuesto representado en la Figura 5 de la Publicación PCT. Nos. WO 2014/189805 y WO 2014/189806. En algunas modalidades, el agonista de STING es 2'-0-propargil-cíclico-[A (2',5')pA(3',5')p] (2'-0-propargil-ML-CDA) o un compuesto ilustrado en la Fig. 7 de la Publicación PCT No. WO 2014/189806.

Otros agonistas de STING de ejemplo se describen, por ejemplo, en las Publicaciones PCT Nos. WO 2014/189805 y WO 2014/189806, y en la Publicación estadounidense No. 2015/0056225.

Agentes de Unión CSF-1/1R de ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente se administra en combinación con un agente de unión CSF-1/1R En algunas modalidades, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de próstata, un cáncer de mama o una sinovitis villonodular pigmentada (PVNS)).

En algunas modalidades, el agente de unión a CSF-1/1R es un inhibidor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). M-CSF también se conoce algunas veces como CSF-1.

En otra modalidad, el agente de unión CSF-1/1R es un inhibidor de la tirosina quinasa CSF-1R, 4-((2-(((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A15) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2005/073224. En algunas modalidades, el cáncer se elige entre un cáncer cerebral (por ejemplo, glioblastoma multiforme (GBM)), un cáncer de páncreas o un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (TNBC)).

En algunas modalidades, el agente de unión CSF-1/1R (por ejemplo, es un inhibidor de la tirosina quinasa CSF-1R), 4-((2-(((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A15) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2005/073224, se administra en combinación con un inhibidor CD73 (por ejemplo, una mólecula de anticierpo anti-CD73).

En ciertas modalidades, el agente de unión a CSF-1/1R (*por ejemplo,* un inhibidor de la tirosina quinasa CSF-1R), 4-((2 (((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino) benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A15), o un compuesto descrito en la Publicación PCT Nº WO 2005/073224, se administra en combinación con el inhibidor de CD73 (por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-CD73) para tratar un cáncer, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un tumor sólido avanzado), por ejemplo, un cáncer cerebral (por ejemplo, glioblastoma multiforme (GBM), por ejemplo, glioblastoma recurrente), un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (por ejemplo, NTBC)) o un cáncer de páncreas (por ejemplo, cáncer de páncreas avanzado)

En algunas modalidades, el agente de unión a CSF-1/1R es un inhibidor de M-CSF, Compuesto A33, o un agente de unión a CSF-1 descrito en la Publicación PCT No. WO 2004/045532 o Publicación PCT No WO 2005/068503 incluyendo RX1 o 5H4 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo o fragmento Fab contra M-CSF). En algunas modalidades, el cáncer se elige entre un cáncer de endometrio, un cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), un cáncer de páncreas o un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (TNBC)).

En algunas modalidades, el agente de unión a CSF-1/1R es un inhibidor de CSF1R o 4-(2-((1R, 2R) -2-hidroxiciclohexilamino)benzotiazol-6-iloxi) -N-metilpicolinamida. La 4-(2-((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexilamino)benzotiazol-6-iloxi) -N-metilpicolinamida se

describe como el ejemplo 157 en la página 117 de la Publicación PCT Nº WO 2007/121484.

En algunas modalidades, el agente de unión a CSF-1/1R es pexidartinib (Número de Registro CAS 1029044-16-3). Pexidrtinib también se conoce como PLX3397 o 5-((5-cloro-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-3-il)metil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il) metilo) piridin-2-amina. Pexidartinib es un inhibidor del receptor de la tirosina quinasa (RTK) de moléculas pequeñas de KIT, CSF1R y FLT3. En algunas modalidades, el agente de unión a CSF-1/1R, por ejemplo, pexidartinib, se utiliza en combinación con un inhibidor de CD73, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento.

En algunas modalidades, el agente de unión a CSF-1/1R es emactuzumab. Emactuzumab también se conoce como RG7155 o RO5509554. Emactuzumab es un mAb IgG1 humanizado dirigido a CSF1R. En algunas modalidades, el agente de unión a CSF-1/1R, por ejemplo, pexidartinib, se utiliza en combinación con un inhibidor de CD73, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento.

En algunas modalidades, el agente de unión a CSF-1/1R es FPA008. FPA008 es un mAb humanizado que inhibe CSF1R. En algunas modalidades, el agente de unión a CSF-1/1R, por ejemplo, FPA008, se utiliza en combinación con un inhibidor de CD73, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento.

Inhibidores IDO/TDO de ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento se administra en combinación con un inhibidor de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y/o triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO). En algunas modalidades, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, cáncer de ovario, cáncer peritoneal, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 negativo o metastásico)), por ejemplo, un tumor maligno hematológico (por ejemplo, un linfoma, por ejemplo, un linfoma de no Hodgkin o linfoma de Hodgkin (por ejemplo, un linfoma de células B grandes difusas (DLBCL)).

En algunas modalidades, el inhibidor de IDO/TDO se elige a partir de (4E)-4-[(3-cloro-4-fluoroanilino)-nitrosometilideno]-1,2,5-oxadiazol-3-amina (también conocido como

INCB24360), indoximod (1-metil-D-triptófano), o α-ciclohexil-5H-Imidazo[5,1-a]isoindol-5-etanol (también conocido como NLG919).

En algunas modalidades, el inhibidor de IDO/TDO es epacadostat (Número de Registro CAS: 1204669-58-8). Epacadostat también se conoce como INCB24360 o INCB024360 (Incyte). Epacadostat es un inhibidor de indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO1) potente y selectivo con IC50 de 10 nM, altamente selectivo sobre otras enzimas relacionadas tales como IDO2 o triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO).

En algunas modalidades, el inhibidor IDO/TDO es indoximod (New Link Genetics). Indoximod, el isómero D de 1-metil-triptófano, es un inhibidor de la ruta de la indolámina 2,3-dioxigenasa (IDO) de moléculas pequeñas oralmente administrado que interrumpe los mecanismos mediante los cuales los tumores evaden la destrucción mediada por el sistema inmune.

En algunas modalidades, el inhibidor IDO/TDO es NLG919 (New Link Genetics). NLG919 es un inhibidor de la ruta IDO (indoleamina-(2,3)-dioxigenasa) potente con Ki/EC50 de 7 nM/75 nM en ensayos libres de células.

En algunas modalidades, el inhibidor IDO/TDO es F001287 (Flexus/BMS). F001287 es un inhibidor de moléculas pequeñas de la indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1).

Inhibidores de TGF-β de ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento se administra en combinación con un inhibidor del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β). En algunas modalidades, la combinación se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer cerebral (por ejemplo, un glioma), un melanoma, un cáncer de riñón (por ejemplo, una carcinoma de células renales), un mesotelioma maligno pleural (por ejemplo, un mesotelioma maligno pleural recidivante) o un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama metastásico)). En ciertas modalidades, el cáncer se elige de un cáncer colorrectal (por ejemplo, un cáncer colorrectal de microsatelite estable (MSS CRC), un cáncer de hígado (por ejemplo, un carcinoma hepatocelular), un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas HSCLC)), un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (TNBC)), un cáncer que expresa TGF-β, un

cáncer de páncreas, un cáncer de próstata o un cáncer renal (por ejemplo, un carcinoma de células renales).

TGF-β pertenece a una gran familia de citoquinas estructuralmente relacionadas que incluyen, por ejemplo, proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factores de crecimiento y diferenciación, activinas e inhibinas. En algunas modalidades, los inhibidores de TGF-β descritos en la presente pueden unirse y/o inhibir una o más isoformas de TGF-β (por ejemplo, uno, dos o todos de TGF-β1, TGF-β2 o TGF-β3).

En algunas modalidades, el inhibidor de TGF-β es fresolimumab (Número de Registro CAS: 948564-73-6). Fresolimumab también se conoce como GC1008. Fresolimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une e inhibe las isoformas TGF-beta 1, 2 y 3.

La cadena pesada de fresolimumab tiene la secuencia de aminoácidos de:
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVIPIV
DIANYAQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL
GK (SEQ ID NO: 172). (SEQ ID NO: 172).

La cadena ligera de fresolimumab tiene la secuencia de aminoácidos de:
ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAP
GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTRLEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 173).

Fresolimumab se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2006/086469, US8.383.780 y US8.591.901.

En algunas modalidades, el inhibidor de TGF-β es XOMA 089. XOMA 089 también se conoce como XPA.42.089. XOMA 089 es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une y neutraliza los ligandos 1 y 2 TGF-beta.

La región variable de cadena pesada de XOMA 089 tiene la secuencia de aminoácidos de:
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFG
TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLWEVRALPSVYW
GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 174) (divulgada como la SEQ ID NO: 6 en WO 2012/167143).

La región variable de cadena ligera de XOMA 089 tiene la secuencia de aminoácidos de:
SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVSEDIIRPSGI
PERISGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRDSDQYVFGTGTKVTVLG (SEQ ID NO: 175) (divulgada como la SEQ ID NO: 8 en WO 2012/167143).

En ciertas modalidades, la combinación incluye un inhibidor de CD73 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento) y un inhibidor de TGF-β (por ejemplo, un inhibidor de TGF-β descrito en este documento).

En una modalidad, la combinación incluye un inhibidor de TGF-β, XOMA 089, o un compuesto descrito en la Publicación PCT Nº WO 2012/167143, y un inhibidor de CD73 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD73 descrito en este documento).

En una modalidad, el inhibidor de TGF-β, XOMA 089, o un compuesto descrito en la publicación PCT No. WO 2012/167143, se administra en combinación con un inhibidor de CD73 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73) para tratar un cáncer pancreático, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal de microsatélite estable (MSS-CRC)), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de hígado (por ejemplo, un carcinoma hepatocelular), un cáncer de próstata o un cáncer renal (por ejemplo, un carcinoma de células renales de células claras).

Inhibidores de VEGFR de ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento se administra en combinación con un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un inhibidor de uno o más de VEGFR (por ejemplo, VEGFR-1, VEGFR-2, o VEGFR-3) o VEGF). En algunas modalidades, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito

en la presente, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer de colon, un cáncer de esófago, un tumor de estroma gastrointestinal (GIST), un cáncer de riñón (por ejemplo, un cáncer de células renales), un cáncer de hígado, un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), un cáncer de ovario, un cáncer de páncreas, un cáncer de próstata o un cáncer de estómago), por ejemplo, una enfermedad hematológica (por ejemplo, un linfoma).

En algunas modalidades, el inhibidor de VEGFR es succinato de Vatalanib (Compuesto A47) o un compuesto descrito en el documento EP 296122.

En algunas modalidades, el inhibidor de VEGFR es un inhibidor de una o más de VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT o Raf quinasa C, 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Compuesto A37) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/030377.

Otros inhibidores de la ruta de VEGFR de ejemplo que se pueden utilizar en las combinaciones descritas en la presente incluyen, por ejemplo, bevacizumab (AVASTIN®), axitinib (INLYTA®); alaninato de brivanib (BMS-582664, (S)-(®-1-(4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi) -5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-6-iloxi)propan-2-il) 2-aminopropanoato); sorafenib (NEXAVAR®); pazopanib (VOTRIENT®); malato de sunitinib (SUTENT®); cediranib (AZD2171, CAS 288383-20-1); vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); Foretinib (GSK1363089); telatinib (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); apatinib (YN968D1, CAS 811803-05-1); imatinib (GLEEVEC®); ponatinib (AP24534, CAS 943319-70-8); tivozanib (AV951, CAS 475108-18-0); regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); dihidrocloruro de vatalanib (PTK787, CAS 212141-51-0); brivanib (BMS-540215, CAS 649735-46-6); vandetanib (CAPRELSA® o AZD6474); difosfato de motesanib (AMG706, CAS 857876-30-3, N- (2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino] -3-piridinacarboxamida, descrito en la Publicación PCT No. WO 02/066470); linfanib (ABT869, CAS 796967-16-3); cabozantinib (XL184, CAS 849217-68-1); lestaurtinib (CAS 111358-88-4); N- [5 - [[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil] metil]tio]-2-tiazolil] -4-piperidinacarboxamida (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-amino-1-((4-((3-metoxifenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol (BMS690514); N- (3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[[(3aα,5β,6aα) -octahidro-2-metilciclopenta[c]pirrol-5-il] metoxi]-4-quinazolinamina (XL647, CAS 781613-23-8); 4-

metil-3-[[1-metil-6-(3-piridinil) -1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-il] amino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]- benzamida (BHG712, CAS 940310-85-0); aflibercept (EYLEA®) y endostatina (ENDOSTAR®).

Anticuerpos anti-VEGF de ejemplo que pueden utilizarse en las combinaciones de la divulgación, incluyen, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal que se une al mismo epítopo que el anticuerpo monoclonal anti-VEGF A4.6.1 producido por el hibridoma ATCC HB 10709; un anticuerpo monoclonal anti-VEGF humanizado recombinante generado de acuerdo con Presta *et al.*, (1997) *Cancer Res*. 57:4593-4599. En una modalidad, el anticuerpo anti-VEGF es Bevacizumab (BV), también conocido como rhuMAb VEGF o AVASTIN ®. Este comprende regiones marco IgG1 humanas mutadas y regiones determinantes de complementariedad de unión a antigenos del anticuerpo monoclonal anti-hVEGF murino A.4.6.1 que bloquea la unión del VEGF humano a sus receptores. Bevacizumab y otros anticuerpos anti-VEGF humanizados se describen adicionalmente en la patente EE.UU No. No. 6.884.879, expedida el 26 de febrero 2005. Anticuerpos adicionales incluyen los anticuerpos de la serie G6 o B20 (por ejemplo, G6-31, B20-4.1), como se describe en la publicación PCT Nº WO2005/012359, Publicación PCT Nº WO2005/044853, el contenido de estas solicitudes de patentes se incorpora expresamente en la presente como referencia. Para anticuerpos adicionales, *véase* la patente de EE.UU. Nos. 7.060.269, 6.582.959, 6.703.020, 6.054.297, WO98/45332, WO 96/30046, WO94/10202, EP 0666868B1, Publicación de solicitud de patente EE.UU Nº 2006/009360, 2005/0186208, 2003/0206899, 2003/0190317, 2003/0203409, y 2005/0112126; y Popkov, *Journal of Immunological Methods* 288: 149-164 (2004). Otros anticuerpos incluyen aquellos que se unen a un epítopo funcional en VEGF humano que comprende los residuos F17, Ml 8, D19, Y21, Y25, Q89, 191, Kl 01, El 03, y C104 o, alternativamente, que comprende los residuos F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 y Q89.

Inhibidores de c-MET de ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente se administra en combinación con un inhibidor de c-MET. En algunas modalidades, la combinación se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un cáncer de páncreas, un cáncer de hígado, un cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma

anaplásico de tiroides), un tumor cerebral (por ejemplo, un glioblastoma), un cáncer de riñón (por ejemplo, un carcinoma de células renales) o un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, un carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello). En ciertas modalidades, el cáncer es un cáncer de hígado, por ejemplo, un carcinoma hepatocelular (HCC) (por ejemplo, un HCC que expresa c-MET).

En algunas modalidades, el inhibidor de c-MET es el Compuesto A17 o un compuesto descrito en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 7.767.675 y 8.420.645).

En algunas modalidades, el inhibidor de c-MET es JNJ-38877605. JNJ-38877605 es un inhibidor de molécula pequeña disponible por vía oral de c-Met. JNJ-38877605 se une selectivamente a c-MET, inhibiendo de ese modo la fosforilación de c-MET e interrumpiendo las rutas de transducción de señales de c-Met.

En algunas modalidades, el inhibidor de c-Met es AMG 208. AMG 208 es un inhibidor selectivo de moléculas pequeñas de c-MET. AMG 208 inhibe la activación dependiente de ligando e independiente de ligando de c-MET, inhibiendo su actividad de la tirosina quinasa, que puede dar como resultado la inhibición del crecimiento celular en tumores que sobreexpresan c-Met.

En algunas modalidades, el inhibidor de c-Met es AMG 337. AMG 337 es un inhibidor oralmente biodisponible de c-Met. AMG 337 se une selectivamente a c-MET, interrumpiendo así las rutas de transducción de señales de c-MET.

En algunas modalidades, el inhibidor de c-Met es LY2801653. LY2801653 es un inhibidor de molécula pequeña disponible por vía oral de c-Met. LY2801653 se une selectivamente a c-MET, inhibiendo de ese modo la fosforilación de c-MET e interrumpiendo las rutas de transducción de señales de c-Met.

En algunas modalidades, el inhibidor de c-Met es MSC2156119J. MSC2156119J es un inhibidor oralmente biodisponible de c-Met. MSC2156119J se une selectivamente a c-MET, que inhibe la fosforilación de c-MET e interrumpe las rutas de transducción de señales mediadas por c-Met.

En algunas modalidades, el inhibidor de c-MET es capmatinib. Capmatinib también se conoce como INCB028060. Capmatinib es un inhibidor oralmente biodisponible de c-MET. Capmatinib se une selectivamente a c-Met, inhibiendo de ese modo la fosforilación de c-Met e interrumpiendo las rutas de transducción de señales de c-Met.

En algunas modalidades, el inhibidor de c-MET es crizotinib. Crizotinib también se conoce como PF-02341066. Crizotinib es un inhibidor basado en aminopiridina disponible por vía oral del linfoma anaplásico de quinasa del receptor de tirosina quinasa (ALK) y el receptor del factor de crecimiento de c-Met/hepatocito (HGFR). Crizotinib, en una forma competitiva de ATP, se une a e inhibe la fusión de las proteína ALK y de la quinasa ALK. Además, crizotinib inhibe la quinasa c-Met e interrumpe la ruta de señalización de c-Met. En conjunto, este agente inhibe el crecimiento de células tumorales.

En algunas modalidades, el inhibidor de c-MET es golvatinib. Golvatinib es un inhibidor de quinasa dual biodisponible por vía oral de c-MET y VEGFR-2 con actividad antineoplásica potencial. Golvatinib se une e inhibe las actividades tanto de c-MET como de VEGFR-2, que pueden inhibir el crecimiento de células tumorales y la supervivencia de células tumorales que sobreexpresan estos receptores de las tirosina quinasas.

En algunas modalidades, el inhibidor de c-MET es tivantinib. Tivantinib también se conoce como ARQ 197. Tivantinib es un inhibidor de molécula pequeña biodisponible por vía oral de c-MET. Tivantinib se une a la proteína c-MET e interrumpe las rutas de transducción de señales de c-Met, que pueden inducir la muerte celular en células tumorales que sobreexpresan la proteína c-MET o que expresan la proteína c-Met activada constitutivamente.

Inhibidores de IAP de ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente se administra en combinación con una proteína inhibidora de la apoptosis. En algunas modalidades, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer colorrectal (CRC), un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC))), un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (TNBC)), un cáncer de ovario o un cáncer de páncreas), por ejemplo, una enfermedad hematológica (por ejemplo, un mieloma múltiple).

En algunas modalidades, el inhibidor de IAP es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Compuesto A21) o un compuesto descrito en la Patente estadounidense No. 8.552.003.

En algunas modalidades, la combinación descrita en este documento incluye un inhibidor de IAP, (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil) tiazol-2-ilo) pirrolidin-1-il)-2-oxoetil) -2- (metilamino)propanamida (Compuesto A21), o un compuesto descrito en la Patente de Estados Unidos Nº 8.552.003, y un inhibidor de una molécula de punto de control inmune, por ejemplo, un inhibidor de CD73 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73).

Inhibidores de EGFR de ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente se administra en combinación con un Receptor del factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR). En algunas modalidades, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas), un cáncer de páncreas, un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (TNBC)), o un cáncer de colon). En ciertas modalidades, el cáncer se elige de un cáncer colorrectal (por ejemplo, un cáncer colorrectal de microsatélite estable (MSS CRC)), un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas) o un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de pulmón triple negativo (TNBC)).

En algunas modalidades, el inhibidor de EGFR es (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino) but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2013/184757.

En algunas modalidades, la combinación descrita en este documento incluye un inhibidor de EGFR, (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil) azepan-3-il)-1H-benzo[d] imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2013/184757, y un inhibidor de una molécula de punto de control inmune, por ejemplo, un inhibidor de CD73 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73).

En algunas modalidades, el inhibidor de EGFR, (R,E)-N-(7-cloro-1-(1- (4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2013/184757, se administra en combinación con un inhibidor de CD73 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73) para tratar un cáncer colorrectal (CRC) (por ejemplo, un MSS-

CRC), un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)) o un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (TNBC)).

En algunas modalidades, el inhibidor de EGFR se elige entre uno o más de erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab, necitumumab, PF-00299804, nimotuzumab o RO5083945.

Inhibidores de mTOR de ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente se administra en combinación con un inhibidor de objetivo de rapamicina (mTOR). En algunas modalidades, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de próstata, un cáncer de mama, un cáncer cerebral, un cáncer de vejiga, un cáncer de páncreas, un cáncer renal, o un cáncer de hígado, un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células pequeñas o un cáncer de pulmón no microcítico), un cáncer respiratorio/torácico, un sarcoma, un cáncer de hueso, un cáncer de pulmón no microcítico, un cáncer endocrino, un astrocitoma, un cáncer cervical, un cáncer neurológico, un cáncer gástrico, o un melanoma), por ejemplo, un tumor maligno hematológico (por ejemplo, una leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica), por ejemplo, un linfoma, o, por ejemplo, una mieloma múltiple). En ciertas modalidades, el cáncer se elige de un cáncer colorrectal (por ejemplo, un cáncer colorrectal de microsatélite estable (MSS CRC)), un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas) o un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de pulmón triple negativo (TNBC)).

En algunas modalidades, el inhibidor de mTOR es 8- (6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro- imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41).

En algunas modalidades, el inhibidor de mTOR es everolimus (también conocido como AFINITOR®; Compuesto A36) o un Compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2014/085318.

En algunas modalidades, la combinación descrita en este documento incluye el inhibidor de mTOR, everolimus (Compuesto A36), o un compuesto descrito en la Publicación PCT Nº WO 2014/085318, y un inhibidor de una molécula de punto de control

inmune, por ejemplo, un inhibidor de CD73 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73).

En algunas modalidades, el inhibidor de mTOR, Everolimus (Compuesto A36), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2014/085318, se administra en combinación con el inhibidor de CD73 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73) para tratar un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)) o un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (TNBC)).

En algunas modalidades, el inhibidor de mTOR se elige entre uno o más de rapamicina, temsirolimus (TORISEL®), AZD8055, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, Palomid 529 (P529), PF-04691502 o PKI-587. ridaforolimus (formalmente conocido como deferolimus, dimetilfosfinato de 2R, 4S)-4 [(2R)-2[(1R, 9S, 12S, 15R, 16E, 18R, 19R, 21R, 23S, 24E, 26E, 28Z, 30S, 32S, 35R) -1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23, 29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa- 4-azatriciclo [30.3.1.04,9]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il] propil] -2-metoxiciclohexil, también conocido como AP23573 y MK8669, y descrito en la Publicación PCT No. WO 03/064383); everolimus (AFINITOR® o RAD001); rapamicina (AY22989, SIROLIMUS®); simapimod (Número de Rgistro CAS: 164301-51-3); (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d] pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol(AZD8055); 2-Amino-8- [trans-4- (2-hidroxietoxi) ciclohexil]-6-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-d] pirimidin-7(8H)-ona (PF04691502, Número de Registro CAS: 1013101-36-4); N2-[1,4-dioxo-4-[[4- (4-oxo-8-fenil-4H-1-benzopiran-2-il) morfolinio-4-il] metoxi]butil]-L-arginilglicil-L-α-aspartil-L-serina (SEQ ID NO: 176) sal interna (SF1126, Número de Registro CAS: 936487-67-1), o XL765 (SAR245409).

Otros inhibidores de mTOR de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, temsirolimus; ridaforolimus dimetilfosfinato (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2 [(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*, 23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23, 29,35-hexametil-2,3,10, 14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.$0^{4,9}$] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclohexilo, también conocido como AP23573 y MK8669; everolimus (RAD001); rapamicina (AY22989); simapimod; (5-{2,4-bis[(*3S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*] pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (AZD8055); 2-

mino-8- [*trans*-4- (2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-pirido [2,3- *d*] pirimidin-7(8*H*)-ona (PF04691502); y N^2-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-fenil-*4H* -1-benzopiran-2-il) morfolinium-4-il] metoxi] butil]-L-arginilglicil- L-α-aspartil-L-serina- (SEQ ID NO: 176), sal interna (SF1126); y XL765.

Inhibidores PI3K-γ, -δ de ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente se administra en combinación con un inhibidor de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PI3K), por ejemplo, gamma y/o delta de la fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PI3K-γ, δ). En algunas modalidades, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de próstata, un cáncer de mama, un cáncer cerebral, un cáncer de vejiga, un cáncer de páncreas, un cáncer renal, un tumor sólido, un cáncer de hígado, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un cáncer endocrino, un cáncer de ovario, un melanoma, un cáncer de sistema reproductivo femenino, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un glioblastoma multiforme, un cáncer de cabeza y cuello, o un cáncer de colon), por ejemplo, una neoplasia hematológica (por ejemplo, una leucemia (por ejemplo, una leucemia linfocítica, por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (CLL) (por ejemplo, CLL recidivante)), por ejemplo, un linfoma (por ejemplo, un linfoma de no Hodgkin (por ejemplo, linfoma folicular de no Hodgkin de células B recidivante o linfoma linfocítico pequeño (SLL) recidivante) o, por ejemplo, un mieloma múltiple).

En algunas modalidades, el inhibidor PI3K es un inhibidor de isoformas delta y gamma de PI3K. Inhibidores de PI3K de ejemplo que se pueden utilizar en combinación se describen en, por ejemplo, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556, GSK 2.126.458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886, y un inhibidor dual de PI3K.

En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K-γ,δ es idelalisib (Número de Registro CAS: 870281-82-6). Idelalisib también se conoce como ZYDELIG®, GS-1101, CAL-101 o 5-Fluoro-3-fenil-2-[(1S)-1-(7H-purin-6-ilamino)propil]-4(3H)-quinazolinona. Idelalisib bloquea P110δ, la delta isoforma de PI3K. Idelalisib se divulga, por ejemplo, en Wu, *Journal of Hematology & Oncology* (2013) 6: 36.

En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K-γ,δ es 8- (6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1- (4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro- imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41).

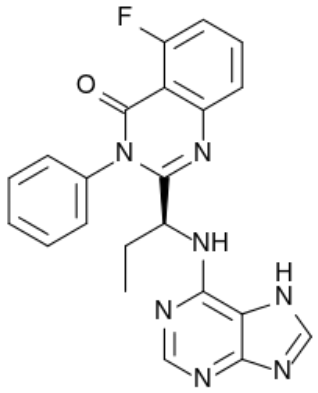
En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K-γ,δ inhibitor es buparlisib (Compuesto A6) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/084786.

Otros inhibidores de PI3K-γ, δ de ejemplo que se pueden usar en la combinación incluyen, por ejemplo, pictilisib (GDC-0941), LY294002, pilaralisib (XL147), PI-3065, PI-103, VS-5584 (SB2343), CZC24832, duvelisib (IPI-145, INK1197), TG100-115, CAY10505, GSK1059615, PF-04691502, AS-605240, voxtalisib (SAR245409, XL765), IC-87114, omipalisib (GSK2126458, GSK458), TG100713, gedatolisib (PF-05212384, PKI-587), PKI-402, XL147 análogo, PIK-90, PIK-293, PIK-294, 3-metiladenina (3-MA), AS-252424, AS-604850 o apitolisib (GDC-0980, RG7422).

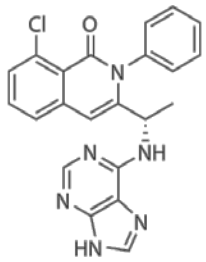
En algunas modalidades, el inhibidor de c-PI3K es el Compuesto A8 o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2010/029082.

En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de pan-PI3K, (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2013/124826.

Inhibidores de PI3K-γ,-δ de ejemplo incluyen, entre otros, duvelisib e idelalisib. Idelalisib (también llamado GS-1101 o CAL-101; Gilead) es una molécula pequeña que bloquea la isoforma delta de PI3K. La estructura de idelalisib (5-Fluoro-3-fenil-2-[(1 *S)*-1-(7-purin-6-ilamino) propil]-4(3 H)-quinazolinona) se muestra a continuación.



Duvelisib (también llamado IPI-145; Infinity Pharmaceuticals y Abbvie) es una molécula pequeña que bloquea PI3K-δ,γ. La estructura de duvelisib (8-cloro-2-fenil-3-[(1S)-1-(9H-purin-6-ilamino) etil]-1(2H)-isoquinolinona) se muestra a continuación.



En una modalidad, el inhibidor es un doble fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y el inhibidor de mTOR seleccionado de2-amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona (PF-04691502);N-[4-[[4-(Dimetilamino)-1-piperidinil]carbonil]fenil]-N'-[4-(4,6-di-4-morfolinil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (PF-05212384, PKI-587); apitolisib (GDC-0980, RG7422); 2,4-difluoro-N-{2-(metiloxi)-5-[4- (4-piridazinilo)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida (GSK2126458); ácido maleico de 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona (NVP-BGT226); 3-[4- (4-Morfolinilpirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]fenol (PI-103); 5-(9-isopropil-8-metil-2-morfolino-9H-purin-6-il)pirimidin-2-amina (VS-5584, SB2343); o N-[2-[(3,5-Dimetoxifenil)amino]quinoxalin-3-il]-4-[(4-metil-3-metoxifenil)carbonil]aminofenilsulfonamida (XL765).

Inhibidores de JAK de ejemplo

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente se administra en combinación con un inhibidor de la quinasa Janus (JAK). En algunas modalidades, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de colon, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón, un cáncer de mama o un cáncer de páncreas), por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica (por ejemplo, una leucemia (por ejemplo, una leucemia mieloide o una leucemia linfocítica), por ejemplo, un linfoma (por ejemplo, un linfoma de no Hodgkin) o un mieloma múltiple.

En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal dihidroclórica del mismo, o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/070514.

En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es fosfato de ruxolitinib (también conocido como JAKAFI; Compuesto A18) o un Compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/070514.

Terapias Celulares de ejemplo

Las moléculas de anticuerpo anti-CD73 también pueden combinarse con una terapia celular, por ejemplo, una terapia de receptor de antígeno quimérico (CAR), una terapia de células T, una terapia de células asesinas naturales (NK) o una terapia de células dendríticas.

Combinaciones con terapias del CAR

Las moléculas de anticuerpo anti-CD73 descritas en este documento pueden administrarse en combinación con un segundo agente terapéutico, por ejemplo, una célula que comprende un receptor de antígeno quimérico (CAR). El CAR puede comprender i) un dominio de unión a antígeno extracelular, ii) un dominio de transmembrana, y iii) un dominio de señalización intracelular (que puede comprender uno o ambos de un dominio de señalización primario y un dominio coestimulante). El CAR también puede comprender una secuencia líder y/o una secuencia de bisagra. En modalidades específicas, el constructo del CAR comprende un dominio scFv, en donde el scFv puede estar precedido por una secuencia líder opcional, y seguido por una secuencia de bisagra opcional, una región de transmembrana y un dominio de señalización intracelular, por ejemplo, en donde los dominios son contiguos a y en el mismo marco de lectura para formar una sola proteína de fusión.

En algunas modalidades, la molécula del CAR comprende una molécula del CAR CD19 descrita en la presente, por ejemplo, una molécula del CAR CD19 descrita en el documento US 2015/0283178, por ejemplo, CTL019. En modalidades, el CAR CD19 comprende un aminoácido, o tiene una secuencia de nucleótidos mostrada en el documento EE.UU 2015/0283178, incorporado aquí como referencia en su totalidad, o una secuencia

sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos el 85%, 90%, o 95% aproximadamente de identidad de secuencia al mismo).

En una modalidad, la célula T CAR que se une a CD19 tiene la designación USAN TISAGENLECLEUCEL-T. CTL019 se hace mediante una modificación génica de células T mediada por inserción estable mediante transducción con un vector lentiviral (LV) deficiente en replicación autoactivante que contiene el transgén CTL019 bajo el control del promotor alfa EF-1. CTL019 puede ser una mezcla de células T positivas y negativas transgénicas que se administran al sujeto con base del porcentaje de células T positivas para el transgén.

En una modalidad, el CAR CD19 comprende una secuencia de aminoácidos proporcionada como la SEQ ID NO: 12 en la publicación PCT WO2012/079000. En una modalidad, la secuencia de aminoacido es:

MALPVTALLLPLALLLHAARPdiqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvkll iyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglv apsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycak hyyyggsyamdywgqgtsvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllls lvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvld krrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr (SEQ ID NO: 132), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos un 85%, 90%, o 95% aproximadamente de identidad de secuencia), con o sin la secuencia del péptido señal indicada en letras mayúsculas.

En una modalidad, la secuencia de aminoacido es:

diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqe diatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprk glewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvsstttpapr pptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeed gcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdk maeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr (SEQ ID NO: 133), o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos un 85%, 90%, o 95% aproximadamente de identidad de secuencia).

Dominio de unión a antígeno de un receptor de antígeno quimérico (CAR)

El dominio de unión a antígeno puede ser cualquier dominio que se une al antígeno incluyendo, pero sin limitar a, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, y un fragmento funcional del mismo, incluyendo pero sin limitar a un anticuerpo de dominio único tal como un dominio variable de cadena pesada (VH), un dominio variable de cadena ligera (VL) y un dominio variable (VHH) de nanocuerpo derivado de camélido, y a un andamiaje alternativo conocido en la técnica para funcionar como un dominio de unión a antígeno, tales como un dominio de fibronectina recombinante, un receptor de células T (TCR), o un fragmento del mismo, por ejemplo, TCR de cadena sencilla y similares. En algunos casos, es beneficioso para el dominio de unión a antígeno que se derive de la misma especie en la que el CAR se utilizará finalmente. Por ejemplo, para su uso en humanos, puede ser beneficioso para el dominio de unión a antígeno del CAR que comprenda un anticuerpo humano o residuos humanizados para el dominio de unión a antígenos de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR es un fragmento de anticuerpo scFv que es humanizado en comparación con la secuencia murina del scFv del que se deriva.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno se une a un antígeno tumoral descrito en este documento. En modalidades, el tumor de antígeno se elige a partir de: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (también referido como subgrupo CD2 1, CRACC, SLAMF7, CD319, y 19ª24); molécula de tipo lectina de tipo C-1 (CLL-1 o CLECL1); CD33; variante del receptor del factor de crecimiento epidérmico III (EGFRvIII); G2 ganglósido (GD2); GD3 ganglósido (aNeu5Ac (2-8) aNeu5Ac (2-3) bDGalp (1-4) bDGlcp(1-1)Cer); Receptor de TNF miembro de la familia de maduración de células B (BCMA); antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAcα-Ser/Thr)); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA); Receptor de tirosina quinasa-similar al receptor huérfano 1(ROR1); Tirosina Quinasa Tipo Fms 3 (FLT3); glicoproteína asociada a tumor 72 (TAG72); CD38; CD44v6; Antígeno carcinoembrionario (CEA); molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13(IL-13Ra2 o CD213A2); mesotelina; Receptor alfa de Interleucina 11 (IL-11Ra); antígeno de células tallo de la próstata (PSCA); Proteasa de serina 21 (Testisin o

PRSS21); receptor del factor de crecimiento vascular endotelial 2 (VEGFR2); antígeno Lewis(Y); CD24; receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); antígeno embrionario específico de etapa-4 (SSEA-4); CD20; receptor de folato alfa; Receptor de la proteína tirosina quinasa ERBB2 (Her2/neu); Mucina 1 asociada a la superficie celular (MUC1); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); molécula de adhesión celular neural (NCAM); Prostasa; fosfatasa ácida prostática (PAP); factor de elongación 2 mutado (ELF2M); Efrina B2; proteína de activación de fibroblastos alfa (FAP); receptor del factor de crecimiento 1 tipo insulina (receptor de IGF-I), anhidrasa carbónica IX (CAIX); Subunidad de Proteasoma (Prosoma, Macropain), Tipo Beta, 9 (LMP2); glicoproteína 100 (gp100); Proteína de fusion del oncogene que consiste en la región de quiebre del grupo (BCR) y en el homologo 1 del oncogen viral de leucemia murina de Abelson (Abl) (bcr-abl) y el homólogo oncogén viral de leucemia murina de Abelson 1 (ABL) (bcr-abl); tirosinasa; receptor de tipo-A de efrina 2 (EphA2); Fucosil GM1; molécula de adhesión de Lewis de sialilo (sLE); GM3 ganglíosido (aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); transglutaminasa 5 (TGS5); antígeno asociado a melanoma de alto peso molecular (HMWMAA); ganglíosido o-acetil-GD2 (OAcGD2); receptor de folato beta; marcador endotelial de tumor 1 (TEM1/CD248); relacionados con el marcador endotelial de tumor 7 (TEM7R); claudin 6 (Cldn6); receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR); receptor acoplado a proteína G Grupo 5 clase C, miembro D (GPRC5D); marco de lectura abierto 61 del cromosoma X (CXORF61); CD97; CD179a; quinasa de linfoma anaplásico (ALK); ácido polisiálico; específico a placenta 1 (PLAC1); porción hexasacárida de glicoceramida globoH (GloboH); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); uroplakin 2 (UPK2); receptor celular 1 del virus de la hepatitis A (HAVCR1); receptores adrenérgicos beta 3 (ADRB3); pannexin 3 (PANX3); receptor 20 acoplado a proteína G (GPR20); complejo de antígeno de linfocitos 6, locus K 9 (LY6K); receptor olfativo 51E2 (OR51E2); proteína del marco de lectura alternativo gamma TCR (TARP); proteína tumoral de Wilms (WT1); antígeno de cáncer/testículo 1 (NY-ESO-1); antígeno de cáncer/testículo 2 (LAGE-1ª); antígeno asociado a melanoma 1 (MAGE-A1); Variante de trasnlocación ETS del gen 6, localizado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); proteína de esperma 17 (SPA17); Familia del Antígeno X, Miembro 1ª (XAGE1); receptor 2 de la superficie celular de unión a

angiopoyetina (Tie 2); Antígeno 1 de melanoma o cáncer testicular (MAD-CT-1); Antígeno 2 de melanoma o cáncer testicular (MAD-CT-2); antígeno 1 relacionado a Fos; proteína tumoral p53 (p53); mutante p53; prosteina; sobreviviente; telomerasa; antígeno tumoral de carcinoma de próstata-1 (PCTA-1 o Galectin 8), antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MART1); sarcoma de rata (Ras) mutante; transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT); puntos de ruptura de translocación de sarcoma; inhibidor de melanoma de la apoptosis (ML-IAP); ERG (proteasa de transmembrana, serina 2 (gen TMPRSS2) gen de fusión ETS); N-acetil glucosaminil-transferasa V (NA17); Proteína Pax-3 emparejada en caja (PAX3); receptor de andrógenos; Ciclina B1; homólogo derivado de neuroblastoma de oncogén viral de mielocitomatosis aviar de v-myc (MYCN); Miembro C de la familia de Homólogos Ras (RhoC); proteína relacionada con tirosinasa 2 (TRP-2); Citocromo P450 1B1 (CYP1B1); Factor de unión similar a CCCTC (proteína de dedo de zinc) (BORIS o hermano del regulador de los sitios no impresos), antígeno del carcinoma de células escamosas reconocido por células T 3 (SART3); Proteína Pax-5 emparejada en caja (PAX5); proteína de unión a proacrosin sp32 (OY-TES1); tirosina quinasa de proteína específica a linfocitos (LCK); proteína quinasa de anclaje A 4 (AKAP-4); sarcoma sinovial, punto de rúptura X 2 (SSX2); Receptor de productos avanzados de glicación (RAGE-1); renal ubicuo 1 (RU1); renal ubicuao 2 (RU2); legumaina; virus del papiloma humano E6 (HPV E6); virus del papiloma humano E7 (HPV E7); carboxil-esterasa intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; receptor tipo inmunoglobulina asociada a leucocitos 1 (LAIR1); fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); receptor de tipo inmunoglobulina de leucocitos subfamilia A miembro 2 (LILRA2); Miembro f de la familia de moléculas similares a CD300 (CD300LF); miembro A de la familia 12 de dominio de la lectina de tipo C (CLEC12A); antígeno de célula estromal de médula ósea 2 (BST2); similar a EGF que modula al receptor 2 similar al receptor hormonal similar a mucina (EMR2); antígeno de linfocitos 75 (LY75); Glipicano-3 (GPC3); receptor Fc similar a 5 (FCRL5); y polipéptido 1 similar a inmunoglobulina lambda (IGLL1).

En una modalidad, la molécula del CAR comprende una molécula del CAR BCMA, por ejemplo, un CAR BCMA descrito en los documentos de US2016/0046724 o WO 2016/014565, incorporados en la presente como referencia. En modalidades, el BCMA

CAR comprende un aminoácido, o tiene una secuencia de nucleótidos de una molécula CAR, o un dominio de unión a antígeno según los documentos US2016/0046724, o Table 1 o 16, SEQ ID NO: 271 o SEQ ID NO: 273 del documento WO 2016/014565, incorporado en la presente como referencia, o una secuencia sustancialmente idéntica a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente (por ejemplo, que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, o 95% de identidad de secuencia con cualquiera de las secuencias de BCMA CAR mencionadas anteriormente). Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos que codifican las moléculas del CAR BCMA y los dominios de unión a antígenos (*por ejemplo,* que incluyen una, dos, tres CDR VH y una, dos, tres CDR VL según Kabat o Chothia), se especifican en WO 2016/014565.

Dominio de transmembrana de un receptor de antígeno quimérico (CAR)

Con respecto al dominio de transmembrana, en diversas modalidades, un CAR puede diseñarse para comprender un dominio de transmembrana que se una al dominio extracelular del CAR.

El dominio de transmembrana puede derivarse ya sea de una fuente natural o de una recombinante. Donde la fuente es natural, el dominio puede derivarse de cualquier enlace de membrana o proteína de transmembrana. En un aspecto, el dominio transmembranal es capaz de señalar al(a los) dominio(s) intracelular (es) siempre que el CAR se haya unido a una diana. Un dominio de transmembrana puede incluir al menos la región de transmembrana de, por ejemplo, la cadena alfa, beta o zeta del receptor de células T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. En algunas modalidades, un dominio de transmembrana puede incluir al menos las regiones de transmembrana de, por ejemplo, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R beta, IL2R gama, IL7R α, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Táctil), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A,

Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D, o NKG2C.

En algunos casos, el dominio de transmembrana puede unirse a la región extracelular del CAR, por ejemplo, el dominio de unión a antígeno del CAR, a través de una bisagra, por ejemplo, una bisagra de una proteína humana. Por ejemplo, en una modalidad, la bisagra puede ser una bisagra de Ig humana (inmunoglobulina) (por ejemplo, una bisagra de IgG4, una bisagra IgD), un enlazador GS (por ejemplo, un enlazador GS descrito en este documento), una bisagra KIR2DS2 o una bisagra CD8a.

Dominio de señalización intracelular de un receptor de antígeno quimérico (CAR)

El dominio citoplásmico o región del CAR incluye un dominio de señalización intracelular. Un dominio de señalización intracelular es generalmente responsable de la activación de al menos una de las funciones efectoras normales de la célula inmune en donde se ha introducido el CAR.

Ejemplos de dominios de señalización intracelular para uso en el CAR incluyen las secuencias citoplasmáticas de los receptores de células T (TCR) y co-receptores que actúan en concierto para iniciar la transducción de señales tras el acoplamiento del receptor de antígeno, así como cualquier derivado o variante de estas secuencias y cualquier secuencia recombinante que tiene la misma capacidad funcional.

Un dominio de señalización primaria regula la activación primaria del complejo TCR, ya sea en una forma estimuladora, o de una manera inhibidora. Los dominios de señalización intracelular primaria que actúan de una manera estimuladora pueden contener motivos de señalización que se conocen como motivos de activación basados en tirosinas inmunoreceptoras o ITAM.

Ejemplos de ITAM que contienen dominios de señalización intracelular primarios incluyen aquellos de CD3 zeta, FcR gamma común (FCER1G), Fc gamma RIIa, FcR beta (Fc Epsilon R1b), CD3 gamma, CD3 delta, CD3 epsilon, CD79a, CD79b, DAP10, y DAP12. En una modalidad, un CAR comprende un dominio de señalización intracelular, por ejemplo, un dominio de señalización primaria de CD3-zeta.

El dominio de señalización intracelular del CAR puede comprender el dominio de señalización CD3-zeta por sí mismo o puede ser combinado con cualquier otro dominio de señalización intracelular deseado útil en el contexto de un CAR de la invención. Por

ejemplo, el dominio de señalización intracelular del CAR puede comprender una porción de la cadena zeta CD3 y un dominio de señalización coestimuladora. El dominio de señalización coestimuladora se refiere a una porción del CAR que comprende el dominio intracelular de una molécula coestimuladora. Una molécula coestimuladora es una molécula de superficie celular diferente a un receptor de antígenos o sus ligandos que se requiere para una respuesta eficaz de linfocitos a un antígeno. Ejmplos de tales moléculas incluyen CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, el antígeno-1 asociado a la función de linfocitos (LFA-1), CD2, CD7, LUZ, NKG2C, B7 -H3, y un ligando que se une a CD83, y similares. Por ejemplo, la coestimulación de CD27 ha demostrado que mejora la expansión, función efectora, y supervivencia de las células CART humanas in vitro y aumenta la persistencia y actividad antitumoral de células T humanas in vivo (Song *et al.* Blood. 2012; 119(3):696-706). Ejemplos adicionales de tales moléculas coestimuladoras incluyen CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8alfa, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Táctil), NKG2D, CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, y CD19a.

Activación y Expansión de Células Efectoras Inmunes (por ejemplo, células T)

Las células inmunes efectoras tales como células T pueden activarse y expandirse generalmente usando métodos como se describe, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. 6.352.694; 6.534.055; 6.905.680; 6.692.964; 5.858.358; 6.887.466; 6.905.681; 7.144.575; 7.067.318; 7.172.869; 7.232.566; 7.175.843; 5.883.223; 6.905.874; 6.797.514; 6.867.041, y Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No. 2006/0121005, incorporadas en la presente como referencia.

Los ejemplos de células efectoras inmunes incluyen las células T, por ejemplo, células T alfa/beta y células T gamma/delta, células B, células asesinas naturales (NK), células asesinas naturales T (NKT), mastocitos y fagocitos derivados de células mieloides.

Métodos para la elaboración de células que expresan CAR se describen, por ejemplo, en el documento US 2016/0185861, incorporado aquí como referencia.

Vacunas contra el Cáncer de ejemplo

Las moléculas de anticuerpo anti-CD73 se pueden combinar con un agente inmunogénico, tal como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (que incluyen las proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de hidratos de carbono), células, y células transfectadas con genes que codifican citoquinas estimulantes inmunes (He *et al.*, (2004) *J. Immunol*. 173:4919-28). Ejemplos no limitantes de vacunas tumorales que se pueden utilizar incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, células tumorales transfectadas para expresar la citocina GM-CSF, vacunas basadas en ADN, vacunas basadas en ARN, y vacunas basadas en la transducción viral. La vacuna contra el cáncer puede ser profiláctica o terapéutica.

El bloqueo CD73 puede utilizarse en conjunción con una colección de proteínas y/o péptidos recombinantes expresados en un tumor con el fin de generar una respuesta inmune a estas proteínas.

Otras vacunas tumorales pueden incluir las proteínas de virus implicados en cánceres humanos tales como virus del papiloma humano (VPH), virus de la hepatitis (VHB y VHC), Virus de Sarcoma de herpes de Kaposi (KHSV), y virus de Epstein-Barr (EBV). Otra forma de antígeno específico a tumor que puede utilizarse en conjunción con el bloqueo de LAG-3 es proteínas de choque térmico CD73 purificadas aisladas a partir del mismo tejido tumoral. Estas proteínas de choque térmico contienen fragmentos de proteínas de las células tumorales y estas HSP son altamente eficientes para la entrega a células que presentan antígenos para provocar inmunidad tumoral (Suot, R & Srivastava, P (1995) *Science* 269: 1585-1588; Tamura, Y. *et al.* (1997) *Science* 278:117-120).

Las células dendríticas (DC) son células que presentan antígenos potentes que pueden utilizarse para preparar respuestas específicas a antígeno. Las DCs pueden producirse *ex vivo* y cargarse con diversos antígenos proteicos y peptídicos así como

extractos de células tumorales (Nestle, F. *et al.* (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). 328-332). Las DCs también pueden ser transducidas por medios genéticos para expresar estos antígenos tumorales de la misma manera. Las DCs también se han fusionado directamente a células tumorales para fines de inmunización (Kugler, A. *et al.* (2000) *Nature Medicine* 6:332-336). Como un método de vacunación, la inmunización de DC puede combinarse eficazmente con el bloqueo CD73 para activar las respuestas antitumorales más potentes.

Virus Oncolíticos de ejemplo

Las moléculas de anticuerpo anti-CD73 se puede utilizar en combinación con otros vírus oncolíticos. En modalidades, los virus oncolíticos son capaces de replicarse selectivamente en y activar la muerte de o ralentizar el crecimiento de una célula cancerosa. En algunos casos, los virus oncolíticos no tienen ningún efecto o un efecto mínimo sobre las células no cancerosas. En algunas modalidades, la combinación se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente. En ciertas modalidades, el cáncer es un cáncer de cerebro, por ejemplo, un glioblastoma (GBM). Un virus oncolítico incluye pero no se limita a un adenovirus oncolítico, Virus del Herpes Simplex oncolítico, retrovirus oncolítico, parvovirus oncolítico, virus vaccinia oncolítico, virus Sinbis oncolítico, virus de la influenza oncolítico, o virus de ARN oncolítico (por ejemplo, reovirus oncolítico, virus de la enfermedad de Newcastle oncolítico (NDV), virus del sarampión oncolítico, o virus de la estomatitis vesicular oncolítica (VSV)).

Virus oncoliticos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, lo siguiente:

Adenovirus oncolítico de Grupo B (ColoAd1) (PsiOxus Terapeutics Ltd.) (véase, por ejemplo, el Identificador de Ensayo Clínico: NCT02053220);

ONCOS-102 (anteriormente llamado CGTG-102), que es un adenovirus que comprende el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) (Oncos Therapeutics) (véase, por ejemplo, el Identificador de Ensayo Clínico: NCT01598129);

VCN-01, que es un adenovirus humano oncolítico modificado genéticamente que codifica hialuronidasa PH20 humana (VCN Biosciences, SL) (Véase, por ejemplo, Identificadores de Ensayos Clínicos: NCT02045602 y NCT02045589);

Adenovirus Condicionalmente Replicativo ICOVIR-5, que es un virus derivado de serotipo de adenovirus humano de de tipo salvaje 5 (Had5) que ha sido modificado para replicarse selectivamente en las células cancerosas con una vía de retinoblastoma/E2F

desregulada (Institut Català d'Oncologia) (véase, por ejemplo, Identificador de Ensayos Clínicos: NCT01864759);

Celyvir, que comprende células tallo mesenquimales autólogas derivadas de la médula ósea (MSC) infectadas con ICOVIR5, un adenovirus oncolítico (Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España/ Ramón Alemany) (véase, por ejemplo, Identificador de Ensayos Clínicos: NCT01844661);

CG0070, que es un adenovirus de serotipo oncolítico 5 (Ad5) de replicación condicional en la que el promotor E2F-1 humano dirige la expresión de los genes virales de E1a esenciales, restringiendo así la replicación viral y la citotoxicidad para las células tumorales de vía Rb defectuosa (Cold Genesys, Inc.) (véase, por ejemplo, el Identificador de Ensayo Clínico: NCT02143804); o

DNX-2401 (anteriormente llamado Delta-24-RGD), que es un adenovirus que ha sido diseñado para replicarse selectivamente en células deficientes de la vía de retinoblastoma (Rb) y para infectar las células que expresan ciertas integrinas de unión a RGD de manera más eficiente (Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra/ DNAtrix, Inc.) (véase, por ejemplo, Identificador de Ensayos Clínicos: NCT01956734).

En algunas modalidades, un virus oncolítico descrito en la presente es administrado por inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intra-arterial, intravenosa, intramuscular, intratecal, o intraperitoneal. En las modalidades, un virus oncolítico descrito en la presente se administra por vía intratumoral, transdérmica, transmucosal, oral, intranasal, o mdiante administración pulmonar.

Terapias adicionales contra el cáncer de ejemplo

Las combinaciones de ejemplo de moléculas de anticuerpo anti-CD73 (solas o en combinación con otros agentes estimulantes) y referencia de tratamientos de cuidado, incluyen al menos lo siguiente. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita aquí, se usa en combinación con un estándar de agente quimioterapéutico para el tratamiento del cáncer que incluye, pero no se limita a, anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex ®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfan (Myleran®), inyección de busulfán (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU) ®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino

(Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytoxan® o Neosar®), citarabina, arabinósido de citosina (Cytosar-U®), inyección de liposoma de citarabina (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomicina D, Cosmegan), clorhidrato de daunorrubicina (Cerubidine®), citrato de daunorrubicina, inyección de liposoma (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®), clorhidrato de doxorrubicina (Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5-fluorouracilo (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitibina, Gemcitabina (difluorodesoxicitidina), hidroxiurea (Hydrea®), Idarubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecán (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorina cálcica, melfalán (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), fénix (Yttrium90 / MX - DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex®), tenipósido (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), hidrocloruro de topotecan para inyección (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), vinorelbina (Navelbine®), Ibrutinib, idelalisib y brentuximab vedotina.

Agentes alquilantes de ejemplo incluyen, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos): mostaza de uracilo (Aminouracil Mustard ®, Chlorethaminacil ®, Demetildopan ®, Desmetildopan ®, Haemanthamine ®, Nordopan ®, Uracil nitrogen mustard ®, Uracillost ®, Uracilmostaza ®, Uramustin ®, Uramustine ®), clormetina (Mustargen ®), ciclofosfamida (Cytoxan ®, Neosar ®, Clafen ®, Endoxan ®, Procytox ®, Revimmune™), ifosfamida (Mitoxana ®), melfalán (Alkeran ®), clorambucil (Leukeran ®), pipobromano (Amedel ®, Vercyte ®), trietilenmelamina (Hemel ®, Hexalen ®, Hexastat ®), Trietilentiofosforamina, temozolomida (Temodar ®), tiotepa (Thioplex ®), busulfán (Busilvex ®, Myleran ®), carmustina (BiCNU ®), lomustina (CeeNU ®), estreptozocina (Zanosar ®) y dacarbazina (DTIC -Dome ®). Agentes alquilantes adicionales de ejemplo incluyen, sin limitación, oxaliplatino (Eloxatin®); temozolomida (Temodar® y Temodal®); dactinomicina (también conocido como actinomicina- D, Cosmegen ®); melfalán (también conocido como L- PAM, L-sarcolisina, y mostaza de fenilalanina, Alkeran ®); altretamina (también conocido como hexametilmelamina (HMM), Hexalen ®); carmustina (BiCNU ®);

bendamustina (Treanda ®); busulfán (Busulfex ® y Myleran ®) ; carboplatino (Paraplatin ®); lomustina (también conocido como CCNU, CeeNU ®); cisplatino (también conocido como CDDP, Platinol ® y Platinol -AQ ®); Clorambucil (Leukeran ®); Ciclofosfamida (Cytoxan ® y Neosar ®); dacarbazina (DTIC también conocido como DIC y carboxamida imidazol, DTIC -Dome ®); altretamina (también conocido como hexametilmelamina (HMM), Hexalen ®); ifosfamida (Ifex ®); prednumustina; procarbazina (Matulane ®); mecloretamina (también conocido como mostaza de nitrógeno, mustina e hidrocloruro de mecloroetamina, Mustargen ®); estreptozocina (Zanosar ®); tiotepa (también conocido como tiofosfoamida, TESPA y TSPA, Thioplex ®); ciclofosfamida (Endoxan ®, Cytoxan ®, Neosar ®, Procytox ®, Revimmune ®), y HCl bendamustina (Treanda ®).

Antraciclinas de ejemplo incluyen, por ejemplo, doxorrubicina (Adriamycin® y Rubex®); bleomicina (lenoxane®); daunorrubicina (dauorubicin clorhidrato, daunomicina, y clorhidrato de rubidomicina, Cerubidine®); daunorubicina liposomal (liposomas de citrato de daunorrubicina, DaunoXome®); mitoxantrona (DHAD, Novantrone®); epirubicina (Ellence ™); idarrubicina (Idamycin®, Idamycin® PFS); mitomicina C (Mutamycin®); geldanamicina; herbimicina; ravidomicina, y desacetilravidomicina. Alcaloides vinca de ejemplo que pueden utilizarse en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-CD73, incluyen, pero no se limitan a tartrato de vinorelbina (Navelbine®), Vincristina (Oncovin®), y vindesina (Eldisine®)); vinblastina (también conocida como sulfato de vinblastina, vincaleucoblastina y VLB, Alkaban-AQ® y Velban®); y vinorelbina (Navelbine®).

Inhibidores de proteosomas de ejemplo que se pueden utilizar en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-CD73 incluyen, pero no están limitados a, bortezomib (Velcade®); carfilzomib (PX-171-007, (*S*)-4- metil-*N*-((*S*)-1-(((*S*)-4-metil-1-(®-2-metiloxiran-2-ilo)-1-oxopentan-2-il) amino) -1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido) -4-fenilbutanamido)-pentanamida); marizomib (NPI-0052); citrato de ixazomib (MLN-9708); delanzomib (CEP-18770); y *O*-Metil-*N*- [(2-metil-5-tiazolil)carbonil]- L-seril-*O*- metil- *N*-[(1*S*)-2-[(2 *R*) -2-metil-2-oxiranil]-2-oxo-1-(fenilmetil) etil]-L-serinamida (ONX-0912).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en la presente, se usa, en combinación con un

inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, un inhibidor de receptor de la tirosina quinasa (RTK)). El Inhibidor de la tirosina quinasa de jemplo incluye, pero no se limitan a, un inhibidor de vía del factor de crecimiento epidérmico (EGF) (por ejemplo, un inhibidor receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)), un inhibidor de vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un inhibidor receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) (por ejemplo, un inhibidor VEGFR-1, un inhibidor VEGFR-2, un inhibidor VEGFR-3)), un inhibidor de vía del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un inhibidor receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (por ejemplo, un inhibidor PDGFR-ß)), un inhibidor RAF-1, un inhibidor KIT y un inhibidor RET. En algunas formas, el agente anti-cáncer utilizado en combinación con el inhibidor de la vía hedgehog se seleccionó a partir del grupo que consta de: axitinib (AG013736), bosutinib (SKI-606), cediranib (RECENTIN™, AZD2171), dasatinib (Sprycel®, BMS-354825), erlotinib (Tarceva®), gefitinib (IRESSA®), imatinib (Gleevec, CGP57148B, STI-571), lapatinib (Tykerb®, Tyverb®), lestaurtinib (CEP-701), neratinib (HKI) -272), nilotinib (Tasigna), semaxanib (semaxinib, SU5416), sunitinib (SUTENT®, SU11248), toceranib (PALLADIA®), vandetanib (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanib (PTK787, PTK / ZK), trastuzumab (HERCEPTIN) ®), bevacizumab (AVASTIN®), rituximab (RITUXAN®), cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (Lucentis®), nilotinib (TASIGNA®), sorafenib (NEXAVAR®), alemtuzumab (CAMPATH®), gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS- 777607, ABT -869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanib (AV-951), OSI-930, MM-121, XL- 184, XL-647, XL228, AEE788, AG-490, AST-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, pelitinib (EKB-569), vandetanib (Zactima), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869 (linifanib), AEE788, AP24534 (ponatinib), AV-951 (tivozanib), axitinib, BAY 73-4506 (regorafenib), alaninato Brivanib (BMS-582664), Brivanib (BMS-540215), cediranib (AZD2171), CP 673451, CYC116, E7080, Ki8751, masitinib (AB1010), MGCD-265, difosfato de motesanib (AMG-706), MP-470, OSI-930, Clorhidrato de pazopanib, PD173074, tosilato de Sorafenib (BAY 43 - 9006), SU 5402, TSU-68 (SU6668), vatalanib, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880).

Inhibidores de la tirosina quinasa seleccionados se eligen a partir de sunitinib, erlotinib, gefitinib, o sorafenib.

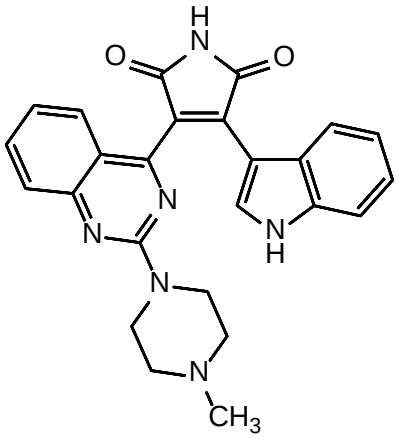
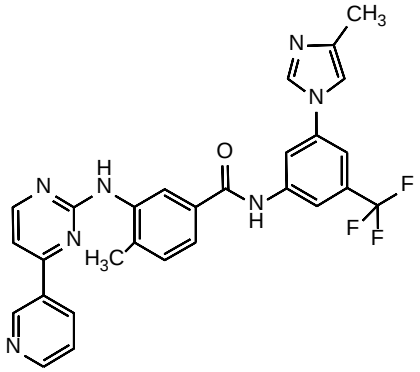
La radioterapia puede administrarse a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, incluyendo, sin limitación la terapia de haz externo, terapia de radiación interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término “braquiterapia”, se refiere a la radioterapia suministrada por un material radiactivo espacialmente confinado insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad de tejido proliferativo. El término pretende incluir, sin limitación, la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, A-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radiactivos de Lu). Fuentes de radiación adecuadas para su uso como un acondicionador celular de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como una fuente sólida, I-125 como una fuente sólida, u otros radionucleidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido hecho de cualquier solución de radionúclidos, por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o un fluido radiactivo puede producirse usando una suspensión de un fluido adecuado que contiene pequeñas partículas de radionucleidos sólidos, tales como Au-198, Y-90.

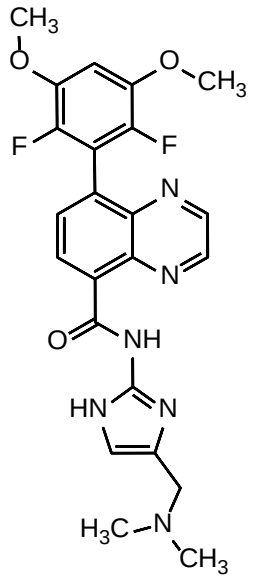
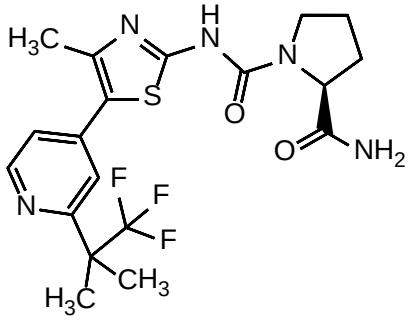
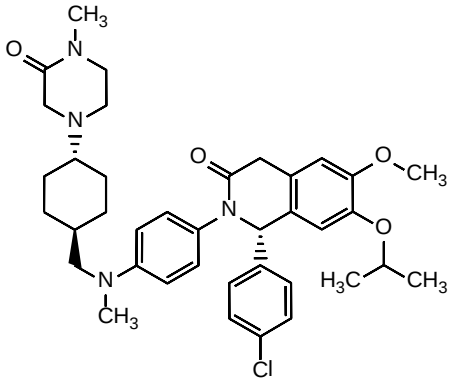
El bloqueo de CD73 se puede también combinar eficazmente con regímenes quimioterapéuticos. En estos casos, puede ser posible reducir la dosis del reactivo quimioterapéutico administrado.

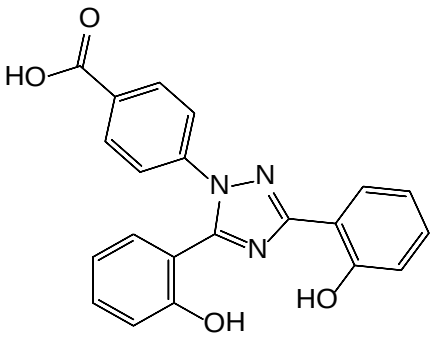
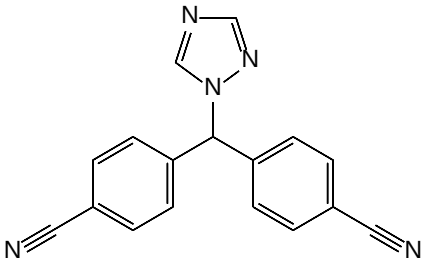
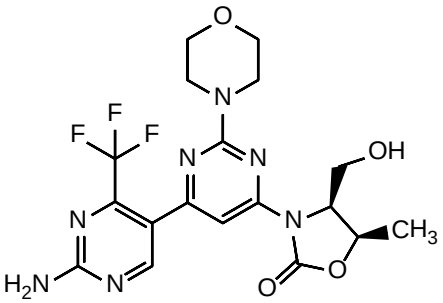
Agentes citotóxicos de ejemplo que pueden administrarse en combinación con una mólecula de anticuerpo anti-CD73 incluyen agentes antimicrotúbulos, inhibidores de la topoisomerasa, antimetabolitos, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides vinca, agentes intercalantes, agentes capaces de interferir con una ruta de transducción de señales, agentes que promueven la apoptosis, inhibidores de la proteosoma, y radiación (por ejemplo, irradiación local o de todo el cuerpo).

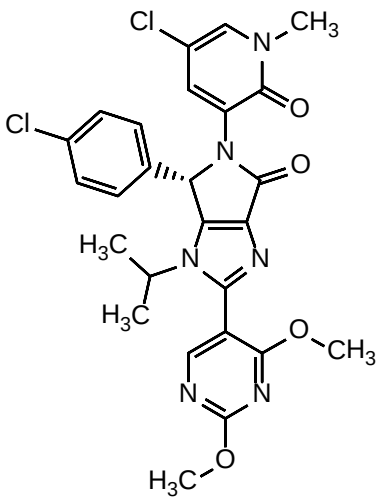
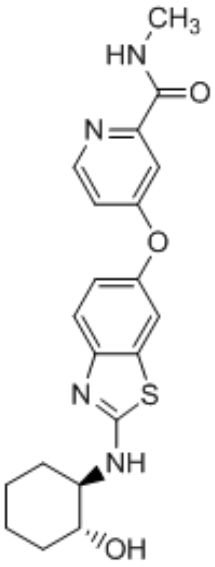
En ciertas modalidades, cualquiera de las combinaciones descritas en la presente, alternativamente o en combinación, incluye adicionalmente uno o más de los agentes descritos en la Tabla 18.

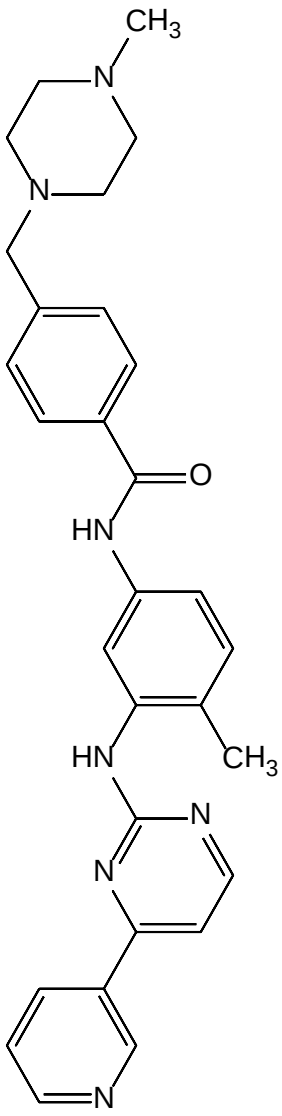
Tabla 18. Agentes terapéuticos seleccionados que pueden administrarse en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-CD73, por ejemplo, como agente único o en combinación con otros inmunomoduladores descritos en la presente. Cada publicación listada en esta Tabla se incorporan aquí como referencia en su totalidad, incluyendo todas las fórmulas estructurales en la misma.

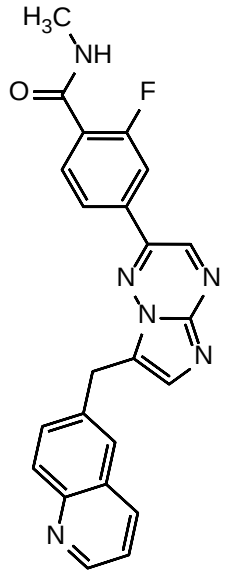
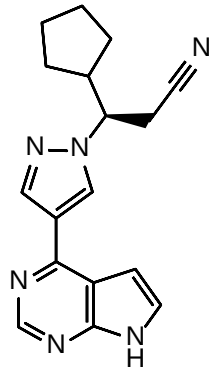
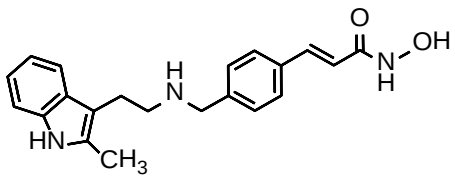
Designación de Compuestos	**Nombre Genérico Nombre comercial**	**Estructura del Compuesto**	**Publicacines de patentes/solicitudes de patentes**
A1	Sotrastaurina:		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Nilotinib monohidrato de HCl TASIGNA®	 HCl • H20	WO 2004/005281 US 7.169.791

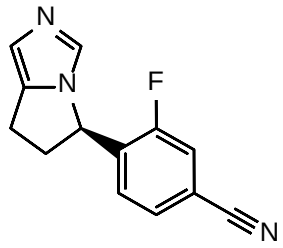
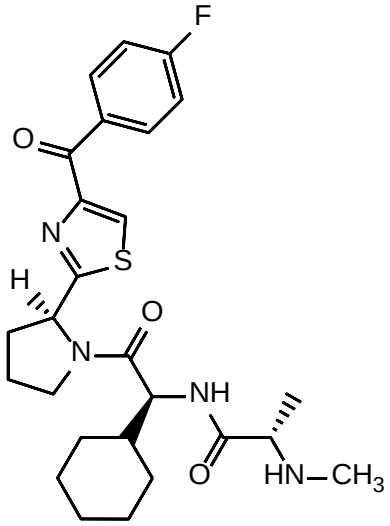
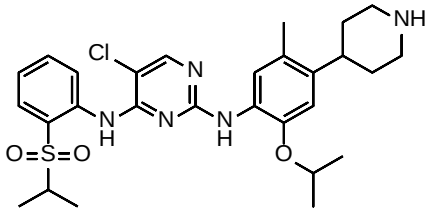
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A10			WO 2011/076786

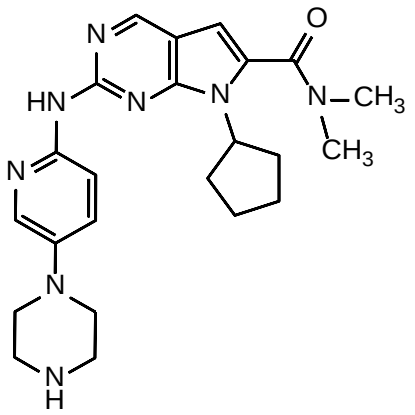
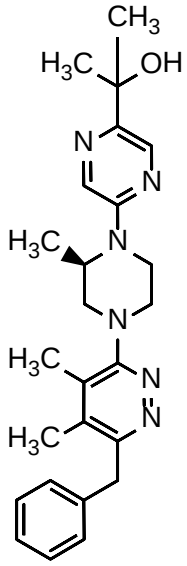
A11	Deferasirox EXJADE®		WO 1997/049395
A12	Letrozole FEMARA®		US4.978.672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574

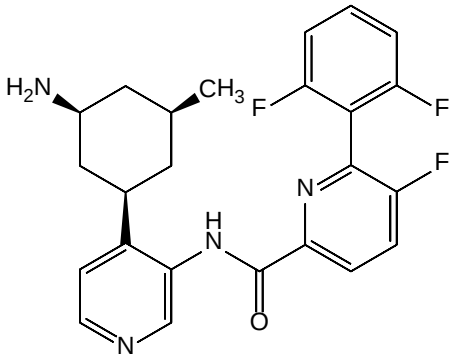
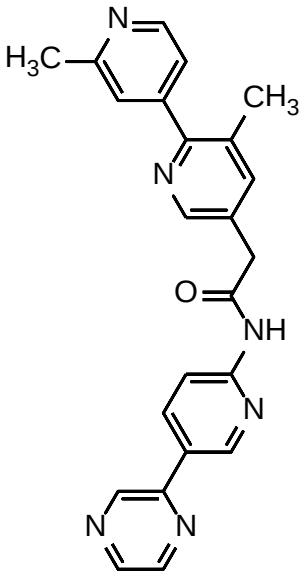
A14			WO 2013/111105
A15			WO 2005/073224

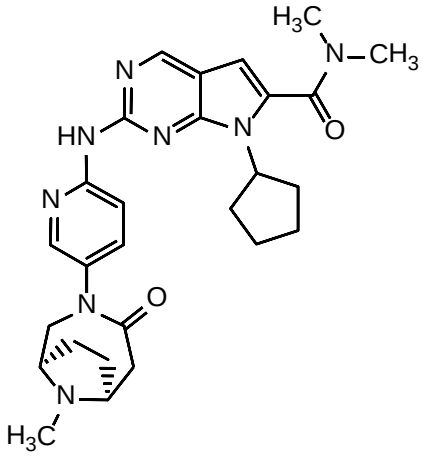
A16	mesilato de Imatinib GLEEVEC®	 Mesilato	WO 1999/003854
A17			EP 2099447 US7.767.675 US8.420.645

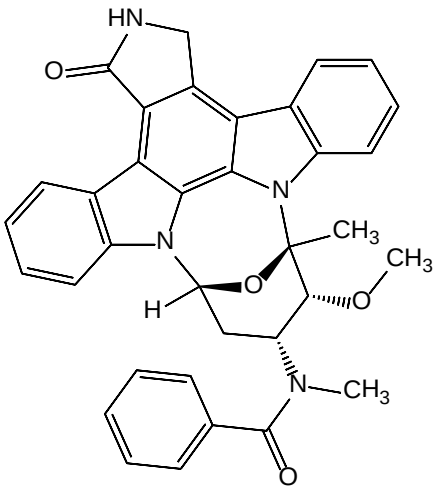
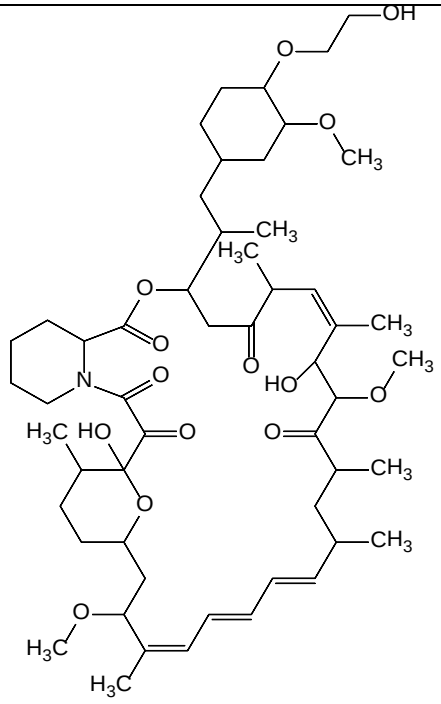
		 Sal dihidroclórica	
A18	Ruxolitinib fosfato JAKAFI®	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 US7.598.257 WO 2014/018632
A19	Panobinostat		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399

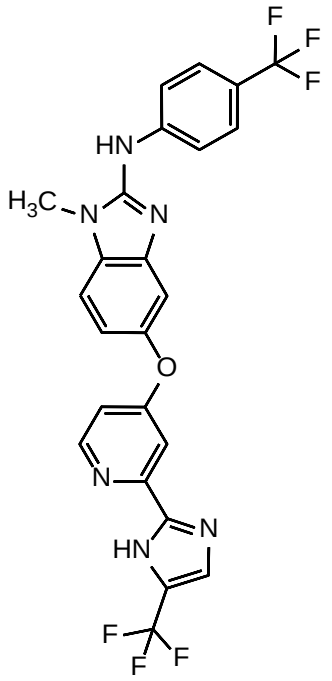
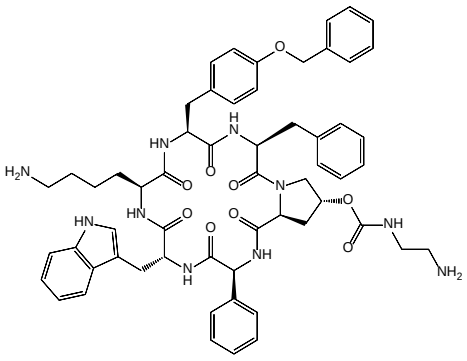
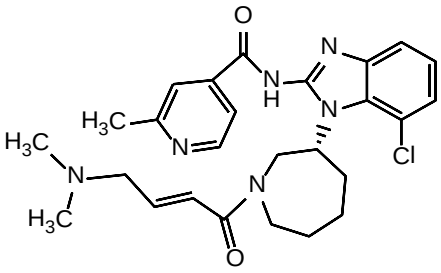
A20	Osilodrostat		WO 2007/024945
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US8.546.336
A23	ceritinib ZYKADIA™		WO 2008/073687 US8.039.479

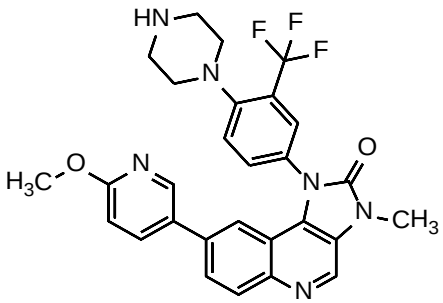
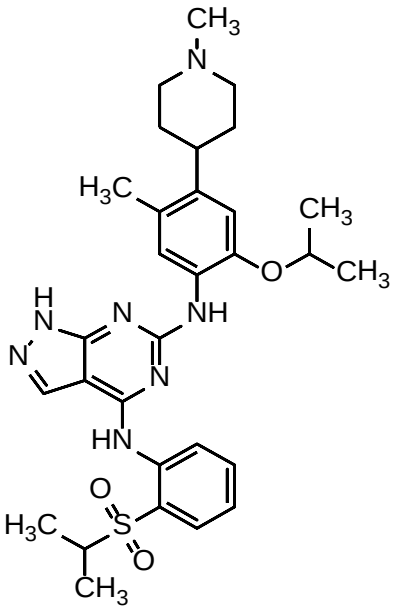
A24			US8.415.355 US8.685.980
A25			WO 2010/007120
A26		Anticuerpo monoclonal humano a PRLR	US7.867.493

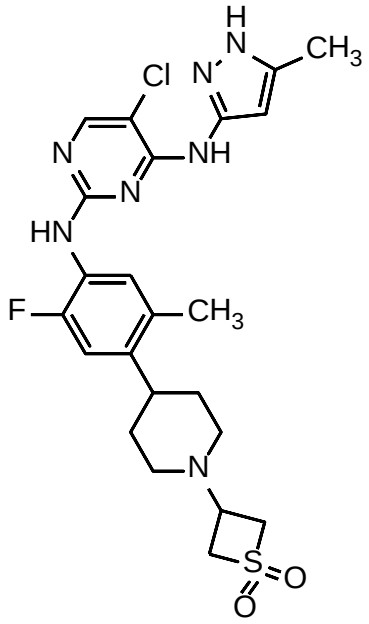
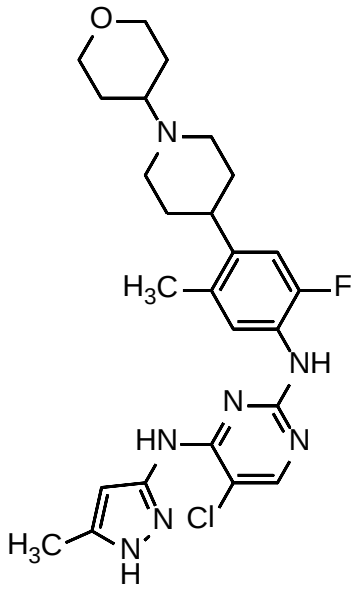
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US2010/0056576 WO2008/106692
A28			WO 2010/101849

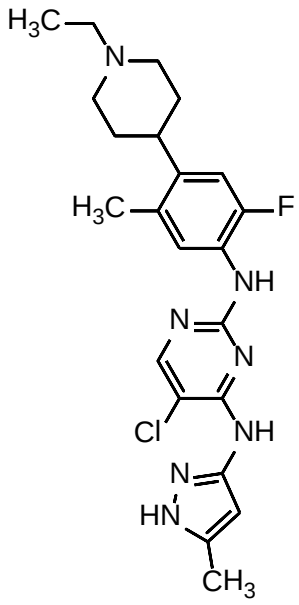
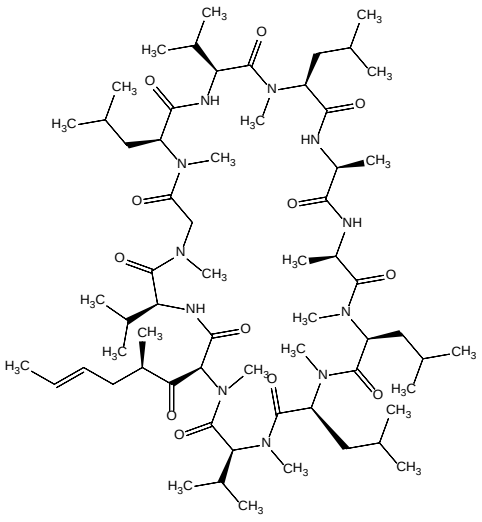
A30			WO 2011/101409
A31		Anticuerpo monoclonal humano a HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US8.735.551
A32		Conjugado de fármacos con anticuerpos (ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (véase la Tabla 1, párrafo [00191]) Enlazador SMCC (veáse párrafo [00117] Carga útil: DM1 (véase el párrafo [00111]Véase también la reivindicación 29
A33		Anticuerpo monoclonal o Fab de M-CSF	WO 2004/045532

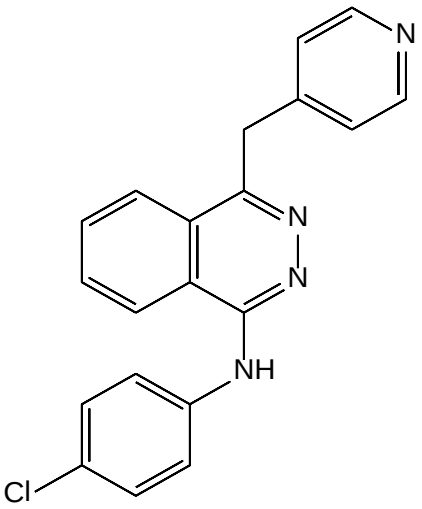
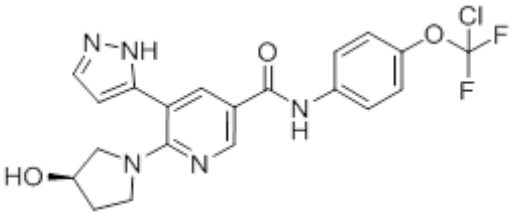
A35	Midostaurin		WO 2003/037347 EP 1441737 US2012/252785
A36	Everolimus AFINITOR®		WO 2014/085318

A37			WO 2007/030377 US7.482.367
A38	Diaspartato de Pasireotida SIGNIFOR®		WO2002/010192 US7.473,761
A40			WO 2013/184757

A41			WO 2006/122806
A42			WO 2008/073687 US8.372.858

A43			WO 2010/002655 US8.519.129
A44			WO 2010/002655 US8.519.129

A45			WO 2010/002655
A46	Valspodar AMDRAY™		EP 296122

A47	Vatalanib succinato	 Succinato	WO 98/35958
A48		inhibidor de IDH	WO2014/141104
A49		inhibidor de BCR-ABL 	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		inibidor de cRAF	WO2014/151616
A51		inhibidor competitivo ERK1/2 ATP	WO2015/066188

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se elige entre uno o más de: 1) un inhibidor de la proteína quinasa C (PKC; 2) un inhibidor de la proteína de choque térmico 90 (HSP90); 3) un inhibidor de una fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) y/o diana de la rapamicina (mTOR); 4) un inhibidor del citocromo P450 (por ejemplo, un inhibidor de

CYP17 o un inhibidor de 17 alfa-hidroxilasa / C17-20 liasa); 5) un agente quelante del hierro; 6) un inhibidor de la aromatasa; 7) un inhibidor de p53, por ejemplo, un inhibidor de una interacción p53/Mdm2; 8) un inductor de apoptosis; 9) un inhibidor de la angiogénesis; 10) un inhibidor de aldosterona sintasa; 11) un inhibidor de un receptor atenuado (SMO); 12) un inhibidor del receptor de prolactina (PRLR); 13) un inhibidor de la señalización de Wnt; 14) un inhibidor de CDK4/6; 15) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2)/receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 4 (FGFR4); 16) un inhibidor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF); 17) un inhibidor de uno o más de liberación de c-KIT, histamina, Flt3 (por ejemplo, FLK2/STK1) o PKC; 18) un inhibidor de una o más de VEGFR-2 (por ejemplo, FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT o Raf quinasa C; 19) un agonista de la somatostatina y/o un inhibidor de la liberación de la hormona de crecimiento; 20) un inhibidor de la quinasa anaplásica (ALK); 21) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1R); 22) un inhibidor de la P-glucoproteína 1; 23) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR); 24) un inhibidor de la BCR-ABL quinasa; 25) un inhibidor de FGFR; 26) un inhibidor de CYP11B2; 27) un inhibidor de HDM2, por ejemplo, un inhibidor de la interacción HDM2-p53; 28) un inhibidor de una tirosina quinasa; 29) un inhibidor de c-MET; 30) un inhibidor de JAK; 31) un inhibidor de la DAC; 32) un inhibidor de la 11β—hidroxilasa; 33) un inhibidor de la IAP; 34) un inhibidor de la quinasa PIM; 35) un inhibidor de la Porcupina; 36) un inhibidor de BRAF, por ejemplo, BRAF V600E o BRAF tipo silvestre; 37) un inhibidor de HER3; 38) un inhibidor de MEK; o 39) un inhibidor de una quinasa lípida, por ejemplo, como se describe en este documento y en la Tabla 18.

El Inhibidor de la tirosina quinasa de ejemplo incluye, entre otros, un inhibidor de vía del factor de crecimiento epidérmico (EGF) (por ejemplo, un inhibidor receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)), un inhibidor de vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un inhibidor receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) (por ejemplo, un inhibidor VEGFR-1, un inhibidor VEGFR-2, un inhibidor VEGFR-3)), un inhibidor de vía del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un inhibidor receptor del factor de crecimiento derivado de

plaquetas (PDGFR) (por ejemplo, un inhibidor PDGFR-ß)), un inhibidor RAF-1, un inhibidor KIT y un inhibidor RET.

En una modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una mólecula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en el presente documento, incluye o se utiliza en combinación con un inhibidor de PKC, Sotrataurin (Compuesto A1), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2005/039549, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de PKC es Sotrastaurin (Compuesto A1) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2005/039549. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con Sotrastaurin (Compuesto A1), o un compuesto como se describe en la Publicación PCT No. WO 2005/039549, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un melanoma, un linfoma no-Hodgkin, una enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplantes, un trastorno oftálmico, o psoriasis.

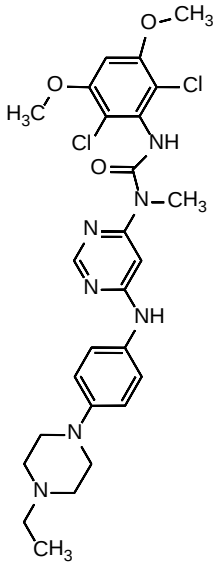
En una modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una mólecula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en el presente documento, incluye o se utiliza en combinación con un inhibidor de BCR-ABL, TASIGNA (Compuesto A2), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2004/005281, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de la PKC es TASINGA, o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2004/005281. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con TASIGNA (Compuesto A2), o un compuesto como se describe en la Publicación PCT No. WO 2004/005281, para tratar un trastorno tal como una leucemia linfocítica, enfermedad de Parkinson, una cáncer neurológico, un melanoma, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer colorrectal, una leucemia mieloide, un cáncer de cabeza y cuello, o hipertensión pulmonar.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en este documento, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de HSP90, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente, por ejemplo, un cáncer, mieloma múltiple, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un linfoma, un cáncer gástrico, un cáncer de mama, un cáncer

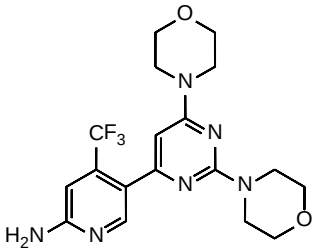
digestivo/gastrointestinal, un cáncer de páncreas, un cáncer colorrectal, un tumor sólido o un trastorno de hematopoyesis.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una mólecula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en la presente, se utiliza en combinación con un inhibidor de PI3K y/o mTOR, 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41), para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de PI3K y/o mTOR es 8- (6-Metoxi-piridin-3-il) -3-metil-1- (4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil) -1,3-dihidro- imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41). En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41), para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer de próstata, una leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica), un cáncer de mama, un cáncer de cerebro, una cáncer de vejiga, un cáncer pancreático, un cáncer renal, un tumor sólido, o un cáncer de hígado.

En otra modalidad, la combinación por ejemplo, una combinación que comprende una mólecula del anticuerpo anti-CD73 como se describe en el presente documento, incluye i se utiliza en combinación con un inhibidor de FGFR, 3-(2,6-dichloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilurea (Compuesto A5) o un compuesto descrito en la patente US8.552.002, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de FGFR es 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilurea (Compuesto A5) o un compuesto descrito en la patente estadounidense No. 8.552.002. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con el Compuesto A5, o un compuesto como se describe en el documento US 8.552.002, para tratar un trastorno tal como un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer hematológico, o un tumor sólido. El compuesto A5 tiene la siguiente estructura:



En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una mólecula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en el presente documento, incluye o se utiliza en combinación con un inhibidor de PI3K, Buparlisib (Compuesto A6), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/084786, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de PI3K es Buparlisib (Compuesto A6) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/084786. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con Buparlisib (Compuesto A6), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/084786, para tratar un trastorno tal como un cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas, un cáncer endocrino, una leucemia, un cáncer de ovario, un melanoma, un cáncer de vejiga, un cáncer de mama, un cáncer del sistema reproductivo femenino, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer colorrectal, un glioblastoma multiforme, un tumor sólido, un linfoma no Hodgkin, un trastorno de la hematopoyesis, o un cáncer de cabeza y cuello. El compuesto A6 tiene la siguiente estructura:



En otra modalidad, la combinación por ejemplo, una combinación que comprende una mólecula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en el presente documento, incluye o se utiliza en combinación con un inhibidor de FGFR, 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2009/141386, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de FGFR es 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7) o un compuesto descrito en publicación PCT No. WO 2009/141386. En una modalidad, el inhibidor de FGFR es 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7). En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2009/141386, para tratar un trastorno tal como un cáncer caracterizado por la angiogénesis.

En otra modalidd, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en la presente incluye o se utiliza en combinación con un inhibidor de PI3K, (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2010/029082, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de PI3K es (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2010/029082. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2010/029082, para tratar un trastorno tal como un cáncer gástrico, un cáncer de mama, un cáncer de páncreas, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un tumor sólido, y un cáncer de cabeza y cuello.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en la presente, incluye o se utiliza en

combinación con un inhibidor de citocromo P450 (por ejemplo, un inhibidor de CYP17), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2010/149755, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor del citocromo P450 (por ejemplo, el inhibidor de CYP17) es CFG920 o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2010/149755, US8.263.635 B2; o EP 2445903 B1. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2010/149755, para tratar el cáncer de próstata.

En otra modalidad, la combinación por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en la presente, incluye o se utiliza en combinación con un inhibidor de HDM2, (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (Compuesto A10) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2011/076786, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de HDM2 es (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (Compuesto A10) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2011/076786. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (Compuesto A10), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2011/076786, para tratar un trastorno tal como un tumor sólido.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en la presente, incluye o se utiliza en combinación con un agente quelante de hierro, Deferasirox (también conocido como EXJADE; Compuesto A11), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 1997/049395, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el agente quelante de hierro es Deferasirox (Compuesto A11). En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con Deferasirox (Compuesto A11), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 1997/049395, para tratar la sobrecarga de hierro, hemocromatosis, o mielodisplasia.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una mólecula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en el presente documento, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de aromatasa, Letrozol (también conocido como FEMARA; Compuesto A12) o un compuesto divulgado en US4.978.672, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de la aromatasa es Letrozol (Compuesto A12) o un compuesto descrito en la patente estadounidense 4.978.672. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con Letrozol (Compuesto A12), o un compuesto descrito en la patente estadounidense 4.978.672, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un leiomiosarcoma, un cáncer de endometrio, cáncer de mama, un cáncer del sistema reproductivo femenino, o una deficiencia hormonal.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en la presente, incluye o se utiliza en combinación con un inhibidor de PI3K, por ejemplo, un inhibidor de pan-PI3K,(4S,5R)-3-(2’-amino-2-morfolino-4’-(trifluorometil)-[4,5’-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2013/124826 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de PI3K es (4S,5R)-3-(2’-amino-2-morfolino-4’-(trifluorometil)-[4,5’-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2013/124826. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con (4S,5R)-3-(2’-amino-2-morfolino-4’-(trifluorometil)-[4,5’-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2013/124826, para tratar un trastorno tal como un cáncer o un tumor sólido avanzado.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en la presente, incluye o se utiliza en combinación con un inhibidor de p53 y/o una interacción de p53/Mdm2, (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidropirrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (Compuesto A14), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2013/111105 para el tratamiento de un trastorno,

por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una modalidad, el inhibidor de la interacción de p53 y/o p53/Mdm2 es (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidropirrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (Compuesto A14) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2013/111105. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidropirrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (Compuesto A14), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2013/111105, para tratar un trastorno tal como un cáncer o un sarcoma de tejidos blandos.

En otra modalidad, la combinación por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en la presente, incluye o se utiliza en combinación con un inhibidor de la tirosina quinasa CSF-1R, 4-((2-(((1R, 2R) 2-ciclohexilhidroxi)amino)benzo[d] tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A15) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2005/073224, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de la tirosina quinasa CSF-1R es 4-((2-(((1R, 2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A15) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2005/073224. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A15) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2005/073224, para tratar un trastorno como el cáncer.

En ciertas modalidades, el inhibidor de la tirosina quinasa CSF-1R, 4-((2 - (((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d] tiazol-6-il)oxi) -N-metilpicolinamida (Compuesto A15), o el compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2005/073224, se administra en combinación con el inhibidor de CD73 (por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-CD73) para tratar un cáncer, por ejemplo, un tumor sólido (por ejemplo, un tumor sólido avanzado). Cánceres de ejemplo que se pueden tratar con la combinación incluyen, pero no se limitan a, un cáncer cerebral (por ejemplo, glioblastoma multiforme (GBM), por ejemplo, glioblastoma recurrente), un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (por ejemplo, NTBC)) o un cáncer de páncreas (por ejemplo, cáncer de

páncreas avanzado). Las características comunes de estos cánceres incluyen, por ejemplo, una biología tumoral caracterizada por altos niveles de TAM en el microambiente tumoral que pueden contribuir a evasión inmune y supresión inmune. En algunas modalidades, el bloqueo de CSF-1R junto con una terapia anti-CD73 puede, por ejemplo, promover la reprogramación de TAM y/o eliminar la supresión inmune de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL).

En otra modalidd, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en la presente, incluye o se utiliza en combinación con un inductor de la apoptosis y/o un inhibidor de la angiogénesis, tal como mesilato de imatinib (también conocido como GLEEVEC®; Compuesto A16) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 1999/003854, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inductor de la apoptosis y/o un inhibidor de la angiogénesis es el mesilato de Imatinib (Compuesto A16) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO1999/003854. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con mesilato de Imatinib (Compuesto A16), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO1999/003854, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un mieloma múltiple, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un linfoma, un cáncer gástrico, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer pancreático, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer colorrectal, un glioblastoma multiforme, un cáncer de hígado, una cáncer de cabeza y cuello, asma, esclerosis múltiple, alergia, demencia de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, o artritis reumatoide.

En otra modalidad, la combinación por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en la presente, incluye o se utiliza en combinación con un inhibidor de JAK, 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/070514, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de JAK es 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal dihidroclórica del mismo, o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/070514. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en

combinación con 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal dihidroclórica del mismo, o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/070514, para tratar un trastorno tal como cáncer colorrectal, leucemia mieloide, cáncer hematológico, enfermedad autoinmune, linfoma no Hodgkin, o trombocitemia.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en la presente, incluye o se utiliza en combinación con un inhibidor de JAK, fosfato de Ruxolitinib (también conocido como JAKAFI; Compuesto A18) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/070514, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de JAK es Fosfato de Ruxolitinib (Compuesto A18) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/070514. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con Fosfato de Ruxolitinib (Compuesto A18), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/070514, para tratar un trastorno tal como un cáncer de próstata, una leucemia linfocítica, un mieloma múltiple, un linfoma, un cáncer de pulmón, una leucemia, caquexia, un cáncer de mama, un cáncer de páncreas, artritis reumatoide, psoriasis, un cáncer colorrectal, una leucemia mieloide, un cáncer hematológico, una enfermedad autoinmune, un linfoma no Hodgkin o trombocitemia.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en la presente, incluye o se utiliza en combinación con un inhibidor de desacetilasa (DAC), Panobinostat (Compuesto A19), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2014/072493, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de DAC es Panobinostat (Compuesto A19) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2014/072493. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con panobinostat (Compuesto A19), un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2014/072493, para tratar un trastorno tal como un cáncer colorectal, un cáncer de pulmón de células pequeñas, un cáncer respiratorio/torácico, un cáncer de próstata, un mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, un cáncer de hueso, un cáncer de pulmón de células no prqueñas, un cáncer endocrino, un linfoma, un cáncer neurológico,

una leucemia, VIH/SIDA, un trastorno inmune, rechazo de trasplantes, un cáncer gástrico, un melanoma, un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (TNBC)), un cáncer pancreático, un cáncer colorrectal, un glioblastoma multiforme, una leucemia mieloide, un cáncer hematológico, un cáncer renal, un linfoma de no Hodgkin, un cáncer de cabeza y cuello, un trastornos de hematopoyesis o un cáncer de hígado. En algunas modalidades, el cáncer se elige de un cáncer colorrectal (por ejemplo, un cáncer colorrectal de microsatélite estable (MSS CRC), un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas) o un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de pulmón triple negativo (TNBC)).

En algunas modalidades, la combinación descrita en este documento incluye el inhibidor de deacetilasa (DAC), Panobinostat (Compuesto A19), o un compuesto descrito en la Publicación PCT Nº WO 2014/072493, y un inhibidor de una molécula de punto de control inmune, por ejemplo, un inhibidor de CD73 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73).

En una modalidad, el inhibidor de DAC, Panobinostat (Compuesto A19), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2014/072493, se administra en combinación con el inhibidor de CD73 (por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-CD73) para tratar un cáncer colorrectal (por ejemplo, un CCR de MSS), un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (TNBC)).

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en la presente, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de uno o más entre citocromo P450 (por ejemplo, 11B2), aldosterona o angiogénesis, Osilodrostat (Compuesto A20), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2007/024945 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de una o más de citocromo P450 (por ejemplo, 11B2), la aldosterona o angiogénesis es Osilodrostat (Compuesto A20) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2007/024945. En una modalidad, se usa una molécula de anticuerpo anti-CD73 en combinación con Osilodrostat (Compuesto A20), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT Nº WO2007/024945, para tratar un trastorno tal como síndrome de Cushing, hipertensión o terapia de insuficiencia cardíaca.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de IAP, (S) -N - ((S) -1-ciclohexil-2- ((S) -2- (4- (4-fluorobenzoil) tiazol-2-il) pirrolidin-1-il) -2-oxoetil) -2- (metilamino) propanamida (Compuesto A21) o un compuesto divulgado en US8.552.003 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de IAP es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Compuesto A21) o un compuesto descrito en la patente estadounidense 8.552.003. En una modalidad, se usa una molécula de anticuerpo anti-CD73 en combinación con (S) -N - ((S) -1-ciclohexil-2 - ((S) -2- (4- (4-fluorobenzoil) tiazol-2 -il) pirrolidin-1-il) -2-oxoetil) -2- (metilamino) propanamida (Compuesto A21), o un compuesto descrito en la Patente de los Estados Unidos 8.552.003, para tratar un trastorno tal como un mieloma múltiple, un cáncer colorrectal (CLC)), un cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), un cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo (TNBC)), un cáncer de ovario, un cáncer de páncreas o un trastorno de hematopoyesis. En algunas modalidades, el cáncer se elige de un cáncer colorrectal (por ejemplo, un cáncer colorrectal de microsatelite estable (MSS CRC), un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas) o un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de pulmón triple negativo (TNBC)).

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en este documento, incluye o se usa en combinación con un inhibidor atenuado (SMO), ® -2- (5- (4- (6- bencil-4,5-dimetilpiridazin-3-il) -2-metilpiperazin-1-il) pirazin-2-il) propan-2-ol (Compuesto A25), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/007120 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de SMO es ® -2- (5- (4- (6-bencil-4,5-dimetilpiridazin-3-il) -2-metilpiperazin-1-il) pirazin-2-ilo) propan-2-ol (Compuesto A25), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/007120. En una modalidad, se usa una molécula de anticuerpo anti-CD73 en combinación con ® -2- (5- (4- (6-bencil-4,5-dimetilpiridazin-3-il) -2-metilpiperazin-1-il) pirazin-2-il) propan-2-ol (Compuesto A25), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/007120 para tratar un trastorno tal como un

cáncer, un meduloblastoma, un cáncer de pulmón de células pequeñas, una próstata cáncer, un carcinoma de células basales, un cáncer de páncreas o una inflamación.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de Alk, ceritinib (también conocido como ZYKADIA; Compuesto A23) para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de Alk es ceritinib (Compuesto A23). En una modalidad, se usa una molécula de anticuerpo anti-CD73 en combinación con ceritinib (Compuesto A23), para tratar un trastorno tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas o tumores sólidos.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de JAK y/o CDK4/6, 7-ciclopentil-N, N-dimetil-2 - ((5- (piperazin-1-il) piridin-2-il) amino) -7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A24), o un compuesto descrito en la Patente de los Estados Unidos 8.415.355 o Patente de los Estados Unidos 8.685.980 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de JAK y/o CDK4/6 es 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A24) o un compuesto descrito en la patente estadounidense 8.415.355 o la patente estadounidense 8.685.980. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD37 se usa en combinación con 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A24), o un compuesto descrito en US8.415.355 o US 8.685.980, para tratar un trastorno tal como un linfoma, un cáncer neurológico, un melanoma, un cáncer de mama o un tumor sólido.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación un inhibidor del receptor de prolactina (PRLR), una molécula de anticuerpo monoclonal humano (Compuesto A26) como se describe en la patente de EE.UU. 7.867.493), para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de PRLR es un anticuerpo monoclonal humano (Compuesto A26)

se describe en US 7.867.493. En una modalidad, se usa una molécula de anticuerpo anti-CD73 en combinación con una molécula de anticuerpo monoclonal humano (Compuesto A26) descrita en la Patente de los Estados Unidos 7.867.493 para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer de próstata o un cáncer de mama.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de PIM quinasa, N- (4 - ((1R, 3S, 5S) -3- amino-5-metilciclohexil) piridin-3-il) -6- (2,6-difluorofenil) -5-fluoropicolinamida (Compuesto A27) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/026124 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de la quinasa PIM es N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida (Compuesto A27) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2010/026124. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida (Compuesto A27), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2010/026124, para tratar un trastorno tal como un mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide, o de un linfoma no Hodgkin.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de señalización de Wnt, 2- (2 ‘, 3-dimetil- [2,4’-bipiridina]] -5-il) -N- (5-(pirazin-2-il) piridin-2-il) acetamida (Compuesto A28) o un compuesto divulgado en la publicación PCT Nº WO 2010/101849 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de la señalización de Wnt es 2-(2’,3-dimetil- [2,4’-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28) o un compuesto descrito en la publicación PCT No. WO 2010/101849. En una modalidad, el inhibidor de la señalización de Wnt es 2-(2’,3-dimetil-[2,4’-bipiridin] -5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28). En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con 2-(2’, 3-dimetil-[2,4’-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28), o un compuesto descrito en la publicación PCT No. WO 2010/101849, para tratar un trastorno tal como un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas,

un cáncer de mama, un cáncer pancreático, o un cáncer de colon). En ciertas modalidades, el cáncer se elige entre un cáncer de piel (por ejemplo, un melanoma), un tumor sólido de inestabilidad microsatélite alta (MSI), un cáncer de páncreas o un cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo (TNBC)).

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en este documento, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de BRAF, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente memoria, por ejemplo, un cáncer de pulmón de células pequeñas, un melanoma o un cáncer colorrectal.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación un inhibidor de CDK4/6, 7-ciclopentil-N, N-dimetil-2 - ((5- ((1R, 6S) -9-metil-4-oxo-3,9-diazabiciclo [4.2.1] nonan-3-il) piridin-2-il) amino) -7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-6-carboxamida (Compuesto A30), o un compuesto divulgado en la publicación PCT Nº WO 2011/101409 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A30) o un compuesto descrito en la publicación PCT No. WO 2011/101409. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con 7-ciclopentyi-N,N-dimetil-2-((5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A30), o un compuesto descrito en la publicación PCT No. WO 2011/101409, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un linfoma de células del manto, un liposarcoma, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un melanoma, un cáncer de esófago de célula escamosa, o un cáncer de mama.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en este documento, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de HER3, Compuesto A31, o un compuesto descrito en la Publicación PCT Nº WO 2012/022814, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de HER3 es Compuesto A31 o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2012/022814. En una modalidad,

una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con el Compuesto A31, o un compuesto descrito en la Publicación PCT WO 2012/022814, para tratar un trastorno tal como un cáncer gástrico, un cáncer de esófago, un cáncer de cabeza y cuello, un carcinoma de células escamosas, un cáncer de estómago, un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama metastásico), o una cáncer digestivo/gastrointestinal.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en este documento, incluye o se usa en combinación un inhibidor de FGFR2 y/o FGFR4, compuesto A32, o un compuesto divulgado en una publicación PCT. WO 2014/160160 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo conjugada con fármaco contra un FGFR2 y/o FGFR4, por ejemplo, mAb 12425), para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de FGFR2 y/o FGFR4 es el Compuesto A32 o un compuesto descrito en una publicación PCT No. WO 2014/160160. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con el Compuesto A32, o un compuesto como se describe en la Tabla 18, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer gástrico, un cáncer de mama, un rabdomiosarcoma, un cáncer de hígado, un cáncer suprarrenal, un cáncer de pulmón, un cáncer de esófago, un cáncer de colon, o un cáncer de endometrio.

En algunas modalidades, el Compuesto A32 es un conjugado de molécula de anticuerpo con fármaco contra un FGFR2 y/o FGFR4, por ejemplo, mAb 12425.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación un inhibidor de M-CSF, Compuesto A33, o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2004/045532 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo o fragmento Fab contra M-CSF), para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de M-CSF es Compuesto A33 o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2004/045532. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con el Compuesto A33, o un compuesto como se describe en la Publicación PCT No. WO 2004/045532, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer de próstata, un cáncer de mama, o sinovitis villonodular pigmentada (SVP).

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de MEK, para tratar un trastorno tal como un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un trastorno genético multisistémico, un melanoma, un cáncer de ovario, un cáncer digestivo/gastrointestinal, una artritis reumatoide o un cáncer colorrectal.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación un inhibidor de uno o más de c-KIT, liberación de histamina, Flt3 (por ejemplo, FLK2/STK1) o PKC, Midostaurin (Compuesto A35) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/037347 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor es Midostaurina (Compuesto A35), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2003/037347. En una modalidad, el inhibidor de una o más de c-KIT, liberación de histamina, Flt3 (por ejemplo, FLK2/STK1) o PKC es Midostaurina. En una modalidad, se usa una molécula de anticuerpo anti-CD73 en combinación con Midostaurina (Compuesto A35), o compuesto divulgado en la Publicación PCT Nº WO 2003/037347, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer colorrectal, una leucemia mieloide, síndrome mielodisplásico, una degeneración macular relacionada con la edad, una complicación diabética o un trastorno dermatológico.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de TOR (por ejemplo, inhibidor de mTOR), Everolimus (también conocido como AFINITOR; Compuesto A36) o un compuesto descrito en la publicación PCT No WO 2014/085318 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente). En una modalidad, el inhibidor de TOR es Everolimus (Compuesto A36) o un Compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2014/085318. En una modalidad, se usa una molécula de anticuerpo anti-CD73 en combinación con Everolimus (Compuesto A36) para tratar un trastorno tal como un cáncer colorrectal, una enfermedad pulmonar intersticial, un cáncer de pulmón de células pequeñas, un cáncer respiratorio/torácico, un cáncer de próstata, un mieloma múltiple, un sarcoma, una degeneración macular relacionada con la edad, un cáncer de hueso, esclerosis tuberosa, un cáncer de pulmón no

microcítico, un cáncer endocrino, un linfoma, trastornos neurológicos, un astrocitoma, un cáncer de cuello uterino, un cáncer neurológico, una leucemia, trastornos inmunitarios, rechazo de trasplantes, cáncer gástrico, un melanoma, epilepsia, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo (TNBC) o cáncer de vejiga. En algunas modalidades, el cáncer se elige de un cáncer colorrectal (por ejemplo, un cáncer colorrectal de microsatélite estable (MSS CRC), un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas) o un cáncer de mama (*por ejemplo*, un cáncer de pulmón triple negativo (TNBC)).

En algunas modalidades, la combinación descrita en este documento incluye el inhibidor de mTOR, everolimus (Compuesto A36), o un compuesto descrito en la Publicación PCT Nº WO 2014/085318, y un inhibidor de una molécula de punto de control inmune, por ejemplo, un inhibidor de CD73 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73).

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación un inhibidor de uno o más de VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT o Raf cinasa C, 1-metilo -5 - ((2- (5- (trifluorometil) -1H-imidazol-2-il) piridin-4-il) oxi) -N- (4- (trifluorometil) fenil) - 1H-benzo [d] imidazol- 2-amina (Compuesto A37) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/030377 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de una o más de VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT o Raf quinasa C es 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Compuesto A37) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/030377. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Compuesto A37), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2007/030377, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un melanoma, o un tumor sólido.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación un agonista de somatostatina y/o inhibidor de liberación de hormona de crecimiento,

diastearato de Pasireotida (también conocido como SIGNIFOR; Compuesto A38) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2002/010192 o la Patente de los EE.UU. No. 7.473.761 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el agonista de la somatostatina y/o inhibidor de la liberación de hormona de crecimiento es diaspartato de Pasireotida (Compuesto A38) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2002/010192 o en la Patente estadounidense No. 7.473.761. En una modalidad, se usa una molécula de anticuerpo anti-CD73 en combinación con diaspartato de Pasireotida (Compuesto A38), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2002/010192 o Patente de Estados Unidos No. 7.473.761, para tratar un trastorno tal como un cáncer de próstata, un cáncer endocrino, un cáncer neurológico, un tumor neuroendocrino (NET) (por ejemplo, un tumor carcinoide pulmonar atípico), un cáncer de piel (por ejemplo, un melanoma o un carcinoma de células de Merkel), un cáncer de páncreas, un cáncer de hígado, síndrome de Cushing un trastorno gastrointestinal, acromegalia, un trastorno hepatico y del tracto biliar o cirrosis hepática.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación con un modulador de transducción de señal y/o un inhibidor de angiogénesis, por ejemplo, para tratar un trastorno tal como un cáncer, cáncer respiratorio/torácico, un mieloma múltiple, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón no microcítico, un cáncer endocrino o un trastorno genético neurológico.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de EGFR, (R, E) -N- (7-cloro-1- (1) - (4- (dimetilamino) but-2-enoil) azepan-3-il) -1H-benzo [d] imidazol-2-il) -2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2013/184757 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de EGFR es (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino) but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2013/184757. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3 se usa en combinación con (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida

(Compuesto A40), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2013/184757, para tratar un trastorno tal como un cáncer, por ejemplo, un tumor sólido.

En algunas modalidades, el inhibidor de EGFR, (R, E) -N- (7-cloro-1- (1- (4-(dimetilamino) but-2-enoil) azepan-3-il) -1H-benzo [d] imidazol-2-il) -2-metilisonicotinamida (Compuesto A40), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2013/184757, se administra en combinación con un inhibidor de CD73 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD73) para tratar un cáncer colorrectal (CRC), un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)) o un cáncer de mama (p. por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (TNBC)).

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación un inhibidor de ALK, N^6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidina) 4-il) fenil) -N4- (2-(isopropilsulfonil) fenil) -1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4,6-diamina (Compuesto A42) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2008/073687 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de ALK es N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina (Compuesto A42) o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2008/073687. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina (Compuesto A42), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2008/073687, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un linfoma de células grandes anaplásico (LACG), un ncáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM), o un neuroblastoma.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe en este documento, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de IGF-1R, 1,1-dióxido de 3- (4- (4 - ((5-cloro-4-) ((5-metil-1H-pirazol-3-il) amino) pirimidin-2-il) amino) -5-fluoro-2-metilfenil) piperidin-1-il) tietano (Compuesto A43), 5-cloro-N2- (2-fluoro-5-metil-4- (1- (tetrahidro-2H-piran-4-il) piperidin-4-il) fenil) -N4- (5-metil-1H-pirazol) -3-il) pirimidin-2,4-diamina (Compuesto A44), o 5-cloro-N2- (4- (1-etilpiperidin-4-il) -2-fluoro-5-metilfenil) -N4- (5 -metil-1H-pirazol-3-il)

pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A45) o un compuesto descrito en la Publicación PCT Nº WO 2010/002655 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito. En una modalidad, el inhibidor de IGF-1R es 1,1-dióxido de 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)tietano (Compuesto A43),5-cloro-N^2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N^4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A44),5-cloro-N^2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N^4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A45), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2010/002655. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se utiliza en combinación con 1,1-dióxido de 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)tietano (Compuesto A43), 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A44),5-cloro-N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A45), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2010/002655, para tratar un trastorno tal como un cáncer o sarcoma.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación un inhibidor de P-Glicoproteína 1, Valspodar (también conocido como AMDRAY; Compuesto A46) o un compuesto divulgado en EP 296122 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de la P-glicoproteína 1 es Valspodar (Compuesto A46) o un compuesto descrito en el documento EP 296.122. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con Valspodar (Compuesto A46), o un compuesto descrito en el documento EP 296122, para tratar un trastorno tal como un cáncer o un tumor resistente a los fármacos.

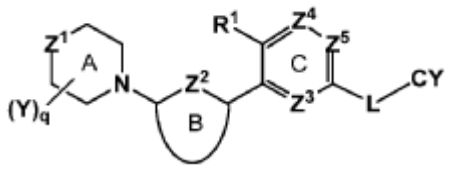
En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación uno o más de un inhibidor de VEGFR, succinato de Vatalanib (Compuesto A47) o un compuesto descrito en EP 296122 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de VEGFR es succinato de Vatalanib (Compuesto A47) o un compuesto descrito en el documento EP 296.122. En una

modalidad, se usa una molécula de anticuerpo anti-CD73 en combinación con succinato de Vatalanib (Compuesto A47), o un compuesto descrito en el documento EP 296122, para tratar el cáncer.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de IDH o un compuesto descrito en WO2014/141104 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente. En una modalidad, el inhibidor de IDH es un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2014/141104. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con un compuesto descrito en WO2014/141104 para el tratamiento de un trastorno tal como un cáncer.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de BCL-ABL o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, o WO2013/171642 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de BCL-ABL es un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, o WO2013/171642. En una modalidad, una molécula de anticuerpo anti-CD73 se usa en combinación con un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, o WO2013/171642 para el tratamiento de un trastorno tal como un cáncer.

En otra modalidad, la combinación, por ejemplo, una combinación que comprende una molécula de anticuerpo anti-CD73 como se describe aquí, incluye o se usa en combinación con un inhibidor de c-RAF o un compuesto descrito en la Publicación PCT Nº WO2014/151616 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una modalidad, el inhibidor de c-RAF es Compuesto A50 o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2004/151616. En algunas modalidades, el inhibidor de c-RAF o el Compuesto A50 es un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z1 es O, S, S(=O) o SO_2;

Z^2 es N, S o CR^a, donde R^a es H, halo, alquiloC_{1-4} o haloalquilo C_{1-4};

R1 es CN, halo, OH, alcoxilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halo, alcoxiloC_{1-4}, CN e hidroxilo;

El anillo B se selecciona entre fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, pirimidona, pirazinona, piridazinona y tiazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados entre halo, OH, CN, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, -O-(alquiloC_{1-4}), NH_2, NH-(alquiloC_{1-4}), -N(alquiloC_{1-4})$_2$, -SO_2R^2, $NHSO_2R^2$, $NHC(O)R^2$, $NHCO_2R^2$, cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo de 5-6 miembros, -O-cicloalquiloC_{3-6}, -O- (heteroarilo de 5-6 miembros), heterocicloalquilo C_{4-8} y -O- (heterocicloalquilo de 4-8 miembros), donde cada heterocicloalquilo y heteroarilo contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros del anillo,

donde cada alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-8 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados de oxo, hidroxilo, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y -$(CH_2)_{1-2}$Q donde Q es OH, alcoxi C_{1-4}, -CN, NH_2, -NHR^3, -$N(R^3)_2$, - SO_2R^3, $NHSO_2R^3$, $NHC(O)OR^3$, o $NHC(O)R^3$; cada R^2 y R^3 es independientemente alquilo C_{1-4}; y

El anillo B está opcionalmente fusionado a un anillo aromático o no aromático de 5-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, donde el anillo de 5-6 miembros puede ser sustituido con halo, alquilo C1-4, haloalquilo C1-4, o alcoxi C1-4, y si el anillo fusionado no es aromático, las opciones de los sustituyentes pueden incluir además oxo;

cada Y se selecciona independientemente de alquilo C1-4, alcoxi C1-4, CN, halo, oxo, - (CH2) pOR^4, - (CH2) pN (R^4) 2, - (CH_2) pNHC (O) R^4, - (CH2) pNHCOO (alquilo C1-4) e imidazol,

o dos grupos Y en el Anillo A se toman opcionalmente juntos para formar un anillo fusionado al Anillo A o puenteado, donde dicho anillo fusionado o puenteado tiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de N, O y S como un miembro del anillo, y está opcionalmente sustituido con hasta a dos grupos seleccionados de alquilo C1-4, alcoxi C1-4, CN, halo, oxo, - (CH_2) pOR^4, - (CH_2) $pN(R^4)$ 2, - (CH_2) $pNHC(O)R^4$, y - (CH_2)pNHCOO (alquilo C1-4);

cada R_4 es independientemente H o alquilo C_{1-4};

cada p es independientemente 0, 1 o 2;

q es 0, 1, o 2;

Z^3, Z^4 y Z^5 se seleccionan independientemente entre CH y N y opcionalmente NO;

L es -C (= O) $-NR^4$- [CY] o $-NR^4$-C (= O) - [CY], donde [CY] indica qué átomo de L está unido a CY; y

CY es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, tiazol, isotiazol, oxazol, pirazol e isoxazol, en donde el anillo está opcionalmente fusionado a un anillo de tiofeno, imidazol, oxazolona o pirrol;

y CY se sustituye con hasta dos grupos seleccionados entre halo, CN, R^5, OR^5, SO_2R^5, - S (= NH) (= O) R^5, OH, NH_2, NHR^5 y -N $(R^5)_2$,

en donde cada R^5 es independientemente alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, heterociclilo C_{2-6}, heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros del anillo, o cicloalquilo C_{3-8}, y R^5 está opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos seleccionados de oxo, halo, CN, R^6, OH, OR^6, SO_2R^6, NH_2, NHR^6, $N(R^6)_2$, $NHSO_2R^6$, $NHCOOR^6$, $NHC(=O)R^6$, $-CH_2OR^7$, - $CH_2N(R^7)_2$, donde cada

R^6 es independientemente alquilo C_{1-4}, y cada R^7 es independientemente H o alquilo C_{1-4};

y dos R^4, R^5, R^6 o R^7 en el mismo átomo de nitrógeno pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un N, O o S adicional como miembro del anillo y opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados de alquilo C_{1-4}, oxo, halo, OH, y alcoxi C_{1-4}.

Los métodos de administración de moléculas de anticuerpo son conocidos en la técnica y se describen a continuación. Las dosificaciones adecuadas de las moléculas

usadas dependerán de la edad y el peso del sujeto y del fármaco particular usado. Las dosificaciones y regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo anti-CD73 pueden determinarse por un experto en la materia.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra por inyección (por ejemplo, por vía intravenosa) a una dosis (por ejemplo, una dosis llana) de aproximadamente 60 mg a 2400 mg, por ejemplo, aproximadamente 100 mg a 2400 mg, aproximadamente 100 mg a 2200 mg, aproximadamente 100 mg a 2000 mg, aproximadamente 100 mg a 1800 mg, aproximadamente 100 mg a 1600 mg, aproximadamente 100 mg a 1400 mg, aproximadamente 100 mg a 1200 mg, aproximadamente 100 mg a 1000 mg, aproximadamente 100 mg a 800 mg, aproximadamente 100 mg a 600 mg, aproximadamente 100 mg a 400 mg, aproximadamente 100 mg a 200 mg, o aproximadamente 100 mg, aproximadamente 180 mg, o aproximadamente 200 mg. El esquema de dosificación puede variar de, por ejemplo, una vez a la semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg una vez cada dos semanas mediante infusión intravenosa. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra a una dosis de al menos aproximadamente 180 mg una vez cada dos semanas mediante infusión intravenosa. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra a una dosis de aproximadamente 200 mg una vez cada dos semanas mediante infusión intravenosa.

En algunas modalidades, una molécula de anticuerpo anti-CD73 descrita en este documento se administra por inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa) a una dosis (por ejemplo, una dosis llana) de aproximadamente 5 mg a 100 mg, aproximadamente 100 mg a 500 mg, aproximadamente 500 mg a 1000 mg, aproximadamente 1000 mg a 1500 mg, aproximadamente 1500 mg a 2000 mg, aproximadamente 2000 mg a 2500 mg, aproximadamente 2500 mg a 3000 mg, aproximadamente 3000 mg a 3500 mg, o aproximadamente 3500 mg a 4000 mg, por ejemplo, una vez por semana (QW), una vez cada dos semanas (Q2W), o una vez cada cuatro semanas (Q4W). En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 6 mg aproximadamente, 20 mg aproximadamente, 60 mg aproximadamente, 200 mg aproximadamente, 600 mg

aproximadamente, 1200 mg aproximadamente, 2400 mg aproximadamente, 3000 mg aproximadamente, o 3600 mg aproximadamente, por ejemplo, QW, Q2W o Q4W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 60 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 200 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 600 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 1200 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 2400 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3000 mg aproximadamente Q2W. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, a una dosis de 3600 mg aproximadamente Q2W.

En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra por inyección (por ejemplo, por vía intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 5 a 25 mg/kg, aproximadamente 10 a 20 mg/kg, aproximadamente. 1 a 5 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra a una dosis de 1 mg/kg aproximadamente, 3 mg/kg aproximadamente, o 10 mg/kg aproximadamente, 20 mg/kg aproximadamente, 30 mg/kg aproximadamente, o 40 mg/kg aproximadamente. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra a una dosis de aproximadamente 1-3 mg/kg, o aproximadamente 3-10 mg/kg. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra a una dosis de 0,5-2, 2-4, 2-5, 5-15, o 5-20 mg/kg aproximadamente. El esquema de dosificación puede variar de, por ejemplo, una vez a la semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-CD73 se administra a una dosis de aproximadamente 10 a 20 mg/kg cada dos semanas.

Las moléculas de anticuerpo pueden utilizarse en formas no conjugadas o conjugadas con un segundo agente, por ejemplo, un fármaco citotóxico, radioisótopo, o una proteína, por ejemplo, una proteína de toxina o una proteína viral. Este método incluye: la administración de la molécula de anticuerpo, sola o conjugada con un fármaco citotóxico, a

un sujeto que requiere tal tratamiento. Las moléculas de anticuerpo pueden usarse para suministrar una variedad de agentes terapéuticos, por ejemplo, una fracción citotóxica, por ejemplo, un fármaco terapéutico, un radioisótopo, moléculas de origen vegetal, micótico o bacteriano, o proteínas biológicas (por ejemplo, toxinas proteicas) o partículas (por ejemplo, partículas virales recombinantes, por ejemplo, a través de una proteína de cubierta viral), o mezclas de los mismos.

Usos Diagnósticos

En un aspecto, la presente invención proporciona un método de diagnóstico para detectar la presencia de una proteína CD73 *in vitro* (por ejemplo, en una muestra biológica, tal como una biopsia de tejido, por ejemplo, a partir de un tejido canceroso) o *in vivo* (por ejemplo, imágenes *in vivo* en un sujeto). El método incluye: (i) poner en contacto la muestra con una molécula de anticuerpo descrito en la presente, o administrar al sujeto, la molécula de anticuerpo; (opcionalmente) (ii) poner en contacto una muestra de referencia, por ejemplo, una muestra de control (por ejemplo, una muestra biológica de control, tales como plasma, tejido, biopsia) o un sujeto de control)); y (iii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo, y la muestra o sujeto, o la muestra de control o sujeto, en donde un cambio, por ejemplo, un cambio estadísticamente significativo, en la formación del complejo en la muestra o sujeto en relación a la muestra de control o sujeto es indicativo de la presencia de CD73 en la muestra. La molécula de anticuerpo puede marcarse directa o indirectamente con una sustancia detectable para facilitar la detección del anticuerpo unido o no unido. Las sustancias detectables adecuadas incluyen diversas enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes y materiales radiactivos, como se describió anteriormente y se describe con más detalle a continuación.

El término “muestra”, que se refiere a muestras utilizadas para la detección de polipéptidos incluye, pero no se limita a, células, lisados de células, proteínas o extractos de membranas de células, fluidos corporales, o muestras de tejido.

La formación de complejos entre la molécula de anticuerpo y CD73 puede detectarse midiendo o visualizando la molécula de unión unida al antígeno CD73 o la molécula de unión no unida. Ensayos de detección convencionales se pueden utilizar, por ejemplo, ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), un radioinmunoensayo (RIA) o inmunohistoquímica de tejidos. Alternativamente a etiquetar la molécula de

anticuerpo, la presencia de CD73 se puede ensayar en una muestra mediante un inmunoensayo de competición utilizando estándares marcados con una sustancia detectable y una molécula de anticuerpo no marcada. En este ensayo, la muestra biológica, los estándares marcados y la molécula de anticuerpo se combinan y la cantidad de estándar marcado unido a la molécula de unión no marcado se determina. La cantidad de CD73 en la muestra es inversamente proporcional a la cantidad de estándar marcado unido a la molécula de anticuerpo.

Ácidos Núcleicos

La invención también incluye ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican las regiones variables de cadena pesada y ligera y CDR o bucles hipervariables de las moléculas de anticuerpo anti-CD73, tal como se describe en la presente. Por ejemplo, la invención presenta un primer y un segundo ácido nucleico que codifica regiones variables de cadena pesada y ligera, respectivamente, de una molécula de anticuerpo anti-CD73 seleccionado entre uno o más de las moléculas de anticuerpo descritas en la presente. El ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, o que difiere no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias que se muestran en la Tabla 1).

En ciertas modalidades, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma, y/o que tiene una o más sustituciones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En otras modalidades, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma, y/o que tiene una o más sustituciones, por ejemplo, sustituciones

conservadas). En otra modalidad más, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR o bucles hipervariables de regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen una secuencia de aminoácidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia, y/o que tiene una o más sustituciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En ciertas modalidades, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de nucleótidos indicada en la Tabla 1, una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma, y/o es capaz de hibridarse bajo las condiciones restrictivas descritas en este documento). En otra modalidad, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de nucleótidos indicada en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma, y/o es capaz de hibridarse bajo las condiciones de rigurosidad descritas en este documento). En otra modalidad más, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR o bucles hipervariables de regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen la secuencia de nucleótidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con la misma, y/o es capaz de hibridarse bajo las condiciones restrictivas descritas en este documento).

En otro aspecto, la aplicación cuenta con células huésped y vectores que contienen los ácidos nucleicos descritos en la presente. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en un único vector o vectores separados presentes en la misma célula huésped o célula huésped separada, como se describe en más detalle a continuación.

Vectores

Además proporcionados en la presente estan vectores que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican una molécula de anticuerpo descrita en la presente. En una modalidad, los vectores comprenden nucleótidos que codifican una molécula de anticuerpo descrita en la presente. En una modalidad, los vectores comprenden las secuencias de nucleótidos descritas en la presente. Los vectores incluyen, pero no se limitan a, un virus, plásmido, cósmido, fago lambda o un cromosoma artificial de levadura (YAC).

Se pueden emplear numerosos sistemas de vectores. Por ejemplo, una clase de vectores utiliza elementos de ADN que se derivan de virus animales tales como, por ejemplo, virus del papiloma bovino, virus de polioma, adenovirus, virus vaccinia, baculovirus, retrovirus (Virus del Sarcoma de Rous, MMTV o MOMLV) o virus SV40. Otra clase de vectores utiliza elementos de ARN derivados de virus de ARN tales como el virus Semliki Forest, virus de la encefalitis equina del Este y Flavivirus.

Además, las células que han integrado de forma estable el ADN en sus cromosomas pueden seleccionarse mediante la introducción de uno o más marcadores que permiten la selección de células huésped transfectadas. El marcador puede proporcionar, por ejemplo, prototrofia a un huésped auxotrófico, resistencia biocida (por ejemplo, antibióticos), o resistencia a metales pesados tales como cobre, o similares. El gen marcador seleccionable puede estar directamente ligado a las secuencias de ADN a expresar, o introducir en la misma célula por cotransformación. También se pueden necesitar elementos adicionales para la síntesis óptima de ARNm. Estos elementos pueden incluir señales de empalme, así como promotores de la transcripción, potenciadores, y señales de terminación.

Una vez que el vector de expresión o la secuencia de ADN que contienen los constructos se ha preparado para la expresión, los vectores de expresión pueden ser transfectadas o introducirse en una célula huésped apropiada. Varias técnicas se pueden emplear para lograr esto, tal como, por ejemplo, la fusión de protoplastos, precipitación con fosfato de calcio, electroporación, transducción retroviral, transfección viral, pistola de genes, transfección basada en lípidos u otras técnicas convencionales. En el caso de la fusión de protoplastos, las células se cultivan en medios y se criban para la actividad apropiada. Los métodos y condiciones para el cultivo de las células transfectadas resultantes y para la recuperación de la molécula de anticuerpo producida son conocidos

por los expertos en la técnica, y pueden variarse u optimizarse dependiendo del vector de expresión específico y célula huésped de mamífero empleado, basándose en la presente descripción.

Células

La invención también proporciona células huésped que comprenden un ácido nucleico que codifica una molécula de anticuerpo como se describe aquí.

En una modalidad, las células huésped están modificadas genéticamente para comprender ácidos nucleicos que codifican la molécula de anticuerpo.

En una modalidad, las células huésped se diseñan genéticamente mediante el uso de un casete de expresión. La frase “casete de expresión”, se refiere a secuencias de nucleótidos, que son capaces de afectar la expresión de un gen en huéspedes compatibles con dichas secuencias. Tales casetes pueden incluir un promotor, un marco de lectura abierto con o sin intrones, y una señal de terminación. Los factores adicionales necesarios o útiles para efectuar la expresión también se pueden usar, tales como, por ejemplo, un promotor inducible.

La invención también proporciona células huésped que comprenden los vectores descritos en la presente.

La célula puede ser, entre otras, una célula eucariota, una célula bacteriana, una célula de insecto, o una célula humana. Las células eucariotas adecuadas incluyen, pero sin limitación, células Vero, células HeLa, células COS, células CHO (por ejemplo, células CHO-C8TD), células HEK293, células BHK y células MDCKII. Células de insectos adecuados incluyen, pero no se limitan a, células Sf9.

EJEMPLOS

Los Ejemplos a continuación se exponen para ayudar en la comprensión de las invenciones pero no están destinados a ser, ni se deben interpretar como una limitación a su alcance en modo alguno.

Ejemplo 1: Generación y caracterización de anticuerpos anti-CD73

Selección y optimización de anticuerpos anti-CD73 a partir de bibliotecas de anticuerpos de levadura sintética

Los anticuerpos monoclonales anti-CD73 que representan cinco epítopos distintos que se unen se seleccionaron de ocho librerías de levadura sintética humana no alteradas usando los métodos descritos a continuación.

Materiales y Métodos

Los antígenos se biotinilaron usando el kit EZ-Link Sulfo-NHS-Biotinylation de Pierce. F(ab')2 de cabra anti kappa-FITC (LC-FITC) humano, ExtrAvidin-PE (EA-PE) y Streptavidin-AF633 (SA-633) se obtuvieron de Southern Biotech, Sigma, y Molecular Probes, respectivamente. Microesferas de streptavidina y columnas de separación MACS LC se compraron de Miltenyi Biotec. Se obtuvo IgG-PE antihumana de cabra (Human-PE) de Southern Biotech.

Descubrimiento Primario

Ocho bibliotecas de levaduras sintéticas humanas no alteradas, cada una de la diversidad ~10^9 se propagaron como se describió previamente (véase, por ejemplo, Y. Xu *et al*., "*Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool"* PEDS 26.10, 663-70 (2013); WO2009036379; WO2010105256; y WO2012009568, incorporados aquí como referencia en su totalidad). Para las dos primeras rondas de selección, se realizó una técnica de clasificación de perlas magnéticas utilizando el sistema Miltenyi MACS, como se describió previamente (véase, por ejemplo, Siegel *et al*. "*High efficiency recovery and epitope-specific sorting of an scFv yeast display library*" *J Immunol Methods* 286 (1-2), 141-153 (2004), incorporado aquí como referencia en su totalidad). Brevemente, se incubaron células de levadura (~ 10^{10} células/biblioteca) con 3 ml de antígeno biotinilado 100 nM durante 30 minutos a 30ºC en tampón de lavado (solución salina tamponada con fosfato (PBS)/albúmina de suero bovino al 0.1% (BSA)). Después de lavar una vez con 40 ml de tampón de lavado enfriado con hielo, el sedimento celular se resuspendió en 20 ml de tampón de lavado, y se añadieron Microperlas de Streptavidian (500 µl) a la levadura y se incubaron durante 15 minutos a 4 °C. A continuación, las células de levadura se sedimentaron, se resuspendieron en 20 ml de tampón de lavado y se cargaron en una columna Miltenyi LS. Después de cargar los 20 ml, la columna se lavó 3 veces con 3 ml de tampón de lavado. La columna se retiró entonces del campo magnético, y las células de

levadura se eluyeron con 5 ml de medio de crecimiento y luego se cultivaron durante la noche. Las siguientes rondas de selección se realizaron usando citometría de flujo. Aproximadamente $2x10^7$ células de levadura se sedimentaron, se lavaron tres veces con tampón de lavado, y se incubaron a 30 ºC con concentraciones decrecientes de antígeno biotinilado (100 a 1 nM) en condiciones de equilibrio, antígenos biotinilados 30 nM de diferentes especies con el fin de obtener reactividad cruzada de especies, o con un reactivo de agotamiento de poli-especificidad (PSR) para eliminar anticuerpos no específicos de la selección. Para el agotamiento de PSR, las bibliotecas se incubaron con una dilución 1:10 de reactivo de PSR biotinilado como se describió previamente (véase, por ejemplo, Y. Xu *et al*., *"Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool"*. PEDS 26.10, 663-70 (2013), se incorpora en la presente como referencia en su totalidad). Las células de levadura se lavaron luego dos veces con buffer de lavado y se tiñeron con LC-FITC (diluido 1: 100) y reactivos secundarios SA-633 (diluido 1: 500) o EAPE (diluido 1:50) durante 15 min a 4 °C. Después de lavar dos veces con buffer de lavado, los sedimentos celulares se resuspendieron en 0,3 ml de buffer de lavado y transferido a tubos de clasificación con tapadera. La clasificación se realizó usando un clasificador FACS ARIA (BD Biosciences) y se determinó la clasificación de los resultados para seleccionar anticuerpos con las características deseadas. Se repitieron las rondas de selección hasta que se obtuvo una población con todas las características deseadas. Después de la ronda final de clasificación, se sembraron células de levadura y se seleccionaron colonias individuales para la caracterización.

Se utilizó el protocolo de diversificación de cadenas ligeras durante la fase de descubrimiento primario para un descubrimiento adicional y mejora de anticuerpos.

Protocolo de diversificación de lote de cadena ligera: Se extrajeron plásmidos de cadena pesada de un resultado de selección de levadura no alterada mediante smash y grab, se propagaron y posteriormente se purificaron a partir de E. coli, y se transformaron en una biblioteca de cadena ligera con una diversidad de 5×10^6. Las selecciones se realizaron con una ronda de MACS y cuatro rondas de FACS empleando las mismas condiciones que el descubrimiento inalterado.

Optimización de anticuerpos

La optimización de anticuerpos se realizó introduciendo diversidades en las regiones variables de cadena pesada y una cadena ligera como se describe a continuación.

Selección de CDRH1 y CDRH2: El CDRH3 de un único anticuerpo se recombinó en una biblioteca prefabricada con variantes CDRH1 y CDRH2 de una diversidad de 1×10^8 y las selecciones se realizaron con una ronda de MACS y cuatro rondas de FACS como se describe en el descubrimiento inalterado. En las diferentes rondas de FACS, las bibliotecas se examinaron para la unión de PSR, la reactividad cruzada de las especies y la presión de afinidad por titulación o precomplicación de Fab parental, y se realizó la clasificación para obtener una población con las características deseadas.

Producción y purificación de anticuerpos

Los clones de levadura se cultivaron hasta la saturación y luego se indujeron durante 48 horas a 30 °C con agitación. Después de la inducción, las células de levadura se sedimentaron y los sobrenadantes se recogieron para la purificación. Las IgG se purificaron usando una columna de Proteína A y se eluyeron con ácido acético, pH 2,0. Los fragmentos Fab se generaron mediante digestión con papaína y se purificaron sobre KappaSelect (GE Healthcare LifeSciences).

Mediciones ForteBio KD

Las mediciones de afinidad de ForteBio se realizaron en un Octet RED384 generalmente como se describió previamente (véase, por ejemplo, Estep y col., Medición basada en la solución de alto rendimiento de afinidad anticuerpo-antígeno y agrupamiento de epítopos. Mabs 5 (2), 270 - 278 (2013), incorporado aquí como referencia en su totalidad). Brevemente, las mediciones de afinidad de ForteBio se realizaron cargando IgG en línea en los sensores AHQ. Los sensores se equilibraron fuera de línea en el buffer de ensayo durante 30 minutos y luego se monitorizaron en línea durante 60 segundos para el establecimiento de referencia. Los sensores con IgGs cargadas se expusieron a antígeno 100 nM durante 3 minutos, y después se transfirieron a buffer de ensayo durante 3 minutos para la medición fuera de tasa. Todas las cinéticas se analizaron usando el modelo de unión 1: 1. Los antígenos utilizados fueron:

- CD73-His Humano: Proteína 5’-nucleotidasa humana/CD73 recombinante, CF de R & D Systems Cat: 5795-EN
- CD73-His de ratón: Proteína recombinante 5’-nucleotidasa de ratón/CD73, CF de R & D Systems Cat: 4488-EN
- CD73-His Cynomolgus: Proeína Cynomolgus CD73/NT5E Protein (His Tag) de Sino Biological Cat: 90192-C08H-50

Bloqueo del epítopo de ForteBio/bloqueo del ligando

El bloqueo de epítopo/bloqueo de ligando se realizó usando un ensayo de bloqueo cruzado de formato sándwich estándar. La IgG anti-objetivo de control se cargó en los sensores AHQ y los sitios de unión a Fc no ocupados en el sensor se bloquearon con un anticuerpo IgG1 humano irrelevante. Los sensores se expusieron a antígeno diana 100 nM seguido de un segundo anticuerpo o ligando anti-objetivo. La unión adicional por el segundo anticuerpo o ligando después de la asociación del antígeno indica un epítopo desocupado (no competidor), mientras que ninguna unión indica el bloqueo del epítopo (bloqueo de competidor o ligando).

Ensayo cinético MSD-SET

Las mediciones de afinidad de equilibrio se realizaron como se describió previamente (Estep et al., 2013). Las valoraciones con solución de equilibrio (SET) se realizaron en PBS + 0,1% BSA sin IgG (PBSF) con antígeno mantenido constante a 10-100 pM e incubadas con diluciones en serie de 3 a 5 veces de anticuerpo comenzando a 5-100 nM (la condición experimental depende de la muestra). Los anticuerpos (20 nM en PBS) se revistieron sobre placas MSD-ECL de unión estándar durante la noche a 4 °C o a temperatura ambiente durante 30 min. Las placas se bloquearon después durante 30 minutos con agitación a 700 rpm, seguido de tres lavados con buffer de lavado (PBSF + Tween 20 al 0,05%). Las muestras SET se aplicaron e incubaron en las placas durante 150 s con agitación a 700 rpm seguido de un lavado. El antígeno capturado en una placa se detectó con 250 ng/ml de estreptavidina marcada con sulfotag en PBSF mediante incubación en la placa durante 3 minutos. Las placas se lavaron tres veces con buffer de lavado y luego se leyeron en el instrumento MSD Sector Imager 2400 usando Buffer de Lectura 1x T con agente

tensioactivo. El porcentaje de antígeno libre se representó gráficamente en función del anticuerpo valorado en Prism y se ajustó a una ecuación cuadrática para extraer la K_D. Para mejorar el rendimiento, se usaron robots de manejo de líquidos durante los experimentos de MSD-SET, incluida la preparación de muestra SET.

Análisis de Unión Celular

Aproximadamente 100.000 células que sobreexpresan el antígeno se lavaron con buffer de lavado y se incubaron con 100 µl de IgG 100 nM durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después, las células se lavaron dos veces con buffer de lavado y se incubaron con 100 µl de Human-PE 1: 100 durante 15 minutos en hielo. Las células se lavaron luego dos veces con buffer de lavado y se analizaron en un analizador FACS Canto II (BD Biosciences).

Resultados

Las células de levadura que expresan una biblioteca de anticuerpos humanos en su superficie se selecionaron para determinar la unión a CD73 humano. Dos anticuerpos del grupo 4.918 y 930, se unieron bien a CD73 e inhibieron la actividad enzimática de CD73 (datos no mostrados). Estos dos anticuerpos se sometieron a una maduración de afinidad que produjo dos linajes de anticuerpos relacionados, denominados linaje 1 y linaje 3, respectivamente (Tabla 19). Estos anticuerpos anti-CD73 se expresaron en tres formatos diferentes: Anticuerpos IgG1 (denominados constructos.C, por ejemplo, 350.C), anticuerpos IgG4 que comprenden una mutación S228P en la región Fc (IgG4 S228P, denominados constructos.A, por ejemplo, 350.A), o anticuerpos IgG4 que comprenden S228P y mutaciones L235E en la región Fc (IgG4 S228P/L235E, denominados constructos.B, por ejemplo, 350.B), numeradas de acuerdo con la numeración UE. Las secuencias de estos anticuerpos se describen en la Tabla 1. Para el anticuerpo 350.A, se produjeron dos lotes de anticuerpos, a los que en lo sucesivo se hará referencia como 350.A1 y 350.A2.

Tabla 19. Dos linajes de anticuerpos anti-CD73

Linaje 1	Anticuerpo	IgG1 format	Formato IgG4 S228P	Formato IgG4 S228P/L235E
Precursor	918	918.C	918.A	918.B

Infantil	350	350.C	350.A1, 350.A2	350.B
Infantil	356	356.C	356.A	356.B
Infantil	358	358.C	358.A	358.B
Linaje 3	Anticuerpo	IgG1 format	Formato IgG4 S228P	Formato IgG4 S228P/L235E
Precursor	930	930.C	930.A	930.B
Infantil	373	373.C	373.A	373.B
Infantil	374	374.C	374.A	374.B
Infantil	376	376.C	376.A	376.B
Infantil	377	377.C	377.A	377.B
Infantil	379	379.C	379.A	379.B

Todos los anticuerpos anti-CD73 probados se unen a CD73 humano y cinomolgus. Los anticuerpos de Lineage 1 también se unen a CD73 murino. La Tabla 20 proporciona valores de K_d de estos anticuerpos medidos usando Octet como se describió anteriormente.

Tabla 20. Afinidades de anticuerpos anti-CD73

mAb	IgG Kd (M) Entera ForteBio Humana	IgG Kd (M) Entera ForteBio Cyno	IgG Kd (M) Entera ForteBio Murina
918.C	1.53E-09	No Determinado	8.88E-09
350.C	2.48E-10*	6.35E-10	4.09E-10*
356.C	2.43E-10*	6.93E-10	4.01E-10
358.C	3.17E-10	8.14E-10	3.51E-09
930.C	1.83E-09	No Determinado	Sin Unión
373.C	6.21E-10	9.14E-10	Sin Unión
374.C	3.58E-10	1.03E-10	Sin Unión
376.C	3.01E-10	No Determinado	Sin Unión
377.C	5.72E-10	1.42E-09	Sin Unión
379.C	5.50E-10	1.62E-09	Sin Unión

** Valor que se aproxima al límite superior para la medición de K_d*

A continuación, utilizando estudios de bloqueo de epítopos/bloqueo de ligandos, se demostró que el anticuerpo precursor 918 competía por la unión a CD73 con los anticuerpos de progenie 350, 356 y 358. De forma similar, el anticuerpo precursor 930 compitió por la unión a CD73 con los anticuerpos de progenie 373, 374, 376, 377 y 379. Se demostró que tanto 918 como 930 compiten con un anticuerpo anti-CD73 de referencia interno, lo que sugiere que estos anticuerpos comparten el mismo grupo de epítopes.

Medida de afinidad de anticuerpos y fab utilizando resonancia de plasmón superficial

Los Fab de los mAbs 350 y 373 se generaron modificando una parada entre los dos residuos de prolina por encima de la región de bisagra central de la cadena pesada de 350 y 373. Ambos se expresaron en células Expi293F (ThermoFisher) y se purificaron utilizando la resina de afinidad CH1 CaptureSelect IgG (ThermoFisher).

Biacore se usó para medir la afinidad entre especies para los materiales Fab de los mAbs 350 y 373. Las proteínas usadas fueron las siguientes: CD73 humano recombinante (R&D Systems 5795-EN); CD73 recombinante de mono cynomolgus (Sino Biological 90912-C08H); CD73 recombinante de ratón (R&D Systems 4488-EN); y CD73 recombinante de rata (Sino Biological 80375-R08H). Fab antihumano (GE Healthcare Life Sciences) se inmovilizó en las 4 células de flujo (Fc) en un chip CM5 (GE). Los Fab 350 y 373 fueron capturados en Fc2 y Fc4, a ~ 20 RU. Se hizo pasar CD73 de 0,01 nM a 90 nM (serie de dilución de 3 veces) sobre los 4 Fcs. Todas las muestras se diluyeron en buffer de corrida HBS-EP+ (pH 7,4, HEPES 0,01 M, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM y P20 al 0,05% (v/v)).

En la Tabla 21 se muestran los resultados para la afinidad de K_d (M) para la unión entre especies de 350 y 373 Fabs.

Tabla 21. Afinidades de Fabs anti-CD73

Fab	Antígeno	K_d (M)
Fab 350	hCD73	≤1E-10
Fab 350	cCD73	≤1E-10
Fab 350	mCD73	1.728E-8
Fab 350	rCD73	2.829E-8
Fab 373	hCD73	1.304E-8

Fab 373	cCD73	9.465E-9
Fab 373	mCD73	Sin Unión
Fab 373	rCD73	Sin Unión

En un estudio separado, se determinó la afinidad del anticuerpo de longitud completa 373.A o fragmentos Fab de 373.A a CD73 humano, de mono cynomolgus, de ratón y de rata utilizando un método Biacore de captura de anticuerpos anti-histidina (His) utilizando resonancia de plasmón superficial (SPR). El Ab anti-His se inmovilizó directamente en una superficie de chip CM5 mediante acoplamiento de amina. El CD73/His humano marcado con His, CD73/His de mono cynomolgus, CD73/His de ratón o CD73/His de rata se hizo fluir y se capturó a una unidad de resonancia (RU) deseada para un Rmax de 20. Concentraciones de analito de anticuerpo en diluciones seriadas de IgG o Fab se hicieron fluir a 60 μL/min. Los sensogramas se analizaron usando el software del fabricante para un modelo de unión 1:1. La unión a la proteína CD73/His de ratón y la proteína CD73/His de rata fue indetectable para 373.A y 373.A Fab, demostrando que 373.A no es reactivo cruzado para roedores.

Se establecieron afinidades para CD73 de mono cynomolgus humano con 373.A y 373.A Fab. Los estudios de espectrometría de masas de hidrógeno-deuterio y cromatografía de exclusión por tamaño apoyan un modelo de bloqueo conformacional del dímero CD73 por 373.A en la conformación abierto-abierto (inactivo-inactivo), soportando una unión bidentada 1:1 de 1 Ab: 1 dímero CD73 (ver Ejemplo 2). Por lo tanto, dado que la unión bidentada 1:1 favorecerá la avidez, se usaron las afinidades Ab completas en lugar de las mediciones de Fab. El anticuerpo de longitud completa 373.A se une a CD73 humano recombinante con una K_d de 0,991 ± 0,267 nM y reacciona de forma cruzada con CD73 de mono cynomolgus recombinante con una K_d de 0,068 ± 0,009 nM según se determina mediante estudios de unión cinética de Biacore.

Compromiso de objetivo de sangre entera por anticuerpos anti-CD73

El compromiso de objetivo de sangre entera se evaluó mediante citometría de flujo usando sangre completa de donantes humanos sanos. Brevemente, los anticuerpos biotinilados se incubaron con sangre completa durante 30 minutos antes de la lisis y fijación de los glóbulos rojos. Las células fijas se tiñeron para CD3 y CD8 para identificar

células T CD8+, y estreptavidina-APC para detectar biotina. Después de la tinción, la célula se lavó y se sometió a análisis de citometría de flujo.

La unión dependiente de la dosis, medida por la intensidad de fluorescencia media (MFI) de la señal APC, se observó para los anticuerpos anti-CD73 probados (Figura 1). Un anticuerpo de control de isotipo biotinilado no mostró unión a células T CD8+ (Figura 1).

Ocupación objetivo CD73 en muestras de sangre entera humana

La demostración conceptual de la ocupación objetivo (TO) de CD73 en muestras de sangre humana entera se realizó tratando sangre de donantes ex vivo con 373.A sin marcar. Se realizó una valoración del control del isotipo 373.A o DNP-IgG4sm desde 10 μg/ml hasta 0.17 ng/ml. Como se muestra en la FIG. 24ª, las muestras de los dos donantes que se trataron con 373.A sin marcar a dosis más altas (10 μg/ml a ~ 0.1 μg/ml) impidieron que el 373.A biotinilado se uniera a las células, reduciendo los valores intensidad de fluorescencia media geométrica (gMFI) a una meseta en el nivel de fondo de fluorescencia (~ 550 gMFI para ambos donantes). Esto es indicativo de la ocupación total objetivo de CD73. Por el contrario, los valores de gMFI para las células que fueron tratadas previamente con cantidades inferiores de 373.A sin marcar (0.17 ng/ml y 0.51 ng/ml) fueron similares a las muestras que fueron pretratadas con control de isotipo DNP-IgG4sm (~1600 gMFI para el donante 1 y ~ 2200 gMFI para el donante 2). Las muestras tratadas con isotipo control imitaron sangre que tenía una ocupación objetivo cero. Los valores de% TO resultantes se muestran en la FIG. 24B.

Inhibición de la actividad enzimática de CD73 recombinante soluble

La CD73 5’ ectonucleotidasa es la etapa limitante de tasa en la conversión de AMP a adenosina. La capacidad de los anticuerpos anti-CD73 para inhibir la actividad enzimática de CD73 se midió usando un ensayo de fosfato de verde de malaquita. Brevemente, se incubaron 25 ng/ml de CD73 humano recombinante con una dosis ajustada del sustrato monofosfato de adenosina (AMP) (0-500 μM) con buffer solo, o en presencia de un anticuerpo de control de isotipo a 1 μg/ml o el anticuerpo anti -CD73 350.C a 1, 0.3 o 0.1 μg/ml. La liberación de fosfato inorgánico (Pi) se midió utilizando un kit de ensayo de fosfato en verde malaquita (Enzo Life Sciences, Catálogo #BML-AK111).

Como se muestra en la FIG. 2ª, el anticuerpo de control a la concentración ensayada no tuvo efecto sobre la constante de Michaelis (K_m) de CD73 humano recombinante. En contraste, el anti-CD73 anticuerpo 350.C causó una reducción dependiente de dosis de V_{max} en curvas K_m (Fig. 2B), indicando que el anticuerpo 350.C es un inhibidor no competitivo de CD73 humano.

A continuación, los anticuerpos anti-CD73 350, 356, 373 y 374, expresados en formato.A o.B, se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir la actividad enzimática de CD73 recombinante de humano y de mono cynomolgus usando un ensayo similar de fosfato de verde de malaquita como se describió anteriormente. En resumen, los anticuerpos anti-CD73 se incubaron durante 10 minutos con 25 ng/ml de CD73 recombinante humano o cinomolgus en presencia de AMP 25 μM. La liberación de fosfato inorgánico (Pi) se midió utilizando un kit de ensayo de fosfato en verde malaquita (Enzo Life Sciences, Catálogo #BML-AK111). La inhibición porcentual normalizada (% de INH) se determinó utilizando el control de tiempo cero como INH al 100% y sin control de anticuerpo como INH al 0%.

Como se muestra en las Figs. 3ª-3C, todos los anticuerpos anti-CD73 probados inhibieron la actividad enzimática de CD73 recombinante soluble humano y cinomolgus. Inhibición de la actividad enzimática de CD73 endógeno soluble

Además, la actividad de inhibición enzimática de los anticuerpos anti-CD73 se ensayó frente a CD73 soluble endógeno, por ejemplo, CD73 se desprende de la superficie de la célula.

En un primer estudio, los anticuerpos 350 y 373 anti-CD73, expresados en bien sea el formato.A o.B, o anticuerpos de control de isotipos se incubaron durante 240 minutos con medio libre de suero acondicionado con MDA-MB-231 (una línea celular de cáncer de mama humano) en presencia de 100 μM de AMP. La desaparición de AMP se midió mediante un ensayo de Cell Titer Glo (CTG) modificado (Promega, Cat # G9242/3). AMP inhibe la señal de luciferasa en el kit CTG. La señal de luciferasa aumenta a medida que el CD73 adicionado se consume enzimáticamente por CD73. La inhibición porcentual normalizada (% de INH) se determinó utilizando el control de tiempo cero como INH al 100% y sin control de anticuerpo como INH al 0%.

Como se muestra en la figura. 4, los anticuerpos anti-CD73 inhibieron de forma dosis-dependiente la actividad enzimática contra la pérdida de CD73 de la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231.

En un segundo estudio, los anticuerpos anti-CD73 350, 356, 358, 373, 374, 377 y 379, todos expresados en el formato.B, se incubaron durante 60 minutos con suero diluido (12,5% v: v en PBS) de un paciente que padece de cáncer de páncreas en presencia de 100 μM de AMP. De manera similar al primer estudio, la desaparición de AMP se midió mediante el ensayo de Cell Titer Glo (CTG) modificado y la inhibición porcentual normalizada (% de INH) se determinó utilizando control de tiempo cero como 100% de INH y sin control de anticuerpo como 0% de INH.

Los anticuerpos anti-CD73 también inhibieron la actividad enzimática de CD73 en el suero del paciente con cáncer de páncreas de una manera dependiente de dosis (Fig. 5).
Inhibición de la actividad enzimática de CD73 expresada en la superficie celular

Primero, se utilizó un ensayo de fosfato en verde malaquita para examinar la capacidad de los anticuerpos anti-CD73 350, 356, 358, 373, 374, 377 y 379 (todos en formato.B) para inhibir la expresión de CD73 en una línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231. Brevemente, los anticuerpos se incubaron durante 180 minutos con células en presencia de 100 μM de AMP. La liberación de fosfato inorgánico a partir de AMP se midió utilizando un kit de ensayo de fosfato en verde malaquita (Enzo Life Sciences, Catálogo #BML-AK111). La inhibición porcentual normalizada (% de INH) se determinó utilizando el control de tiempo cero como INH al 100% y sin control de anticuerpo como INH al 0%.

Como se muestra en la figura. 6, todos los anticuerpos anti-CD73 probados inhibieron la actividad enzimática de CD73 expresada en la superficie de la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231.

Luego, dado que los anticuerpos de Linaje 1 reaccionan de forma cruzada con CD73 de ratón, mientras que los anticuerpos de Linaje 3 no lo hacen, se probaron anticuerpos de ambos linajes contra CD73 expresado en la superficie de una línea celular de cáncer de mama humano o murino. Los anticuerpos anti-CD73 se incubaron durante 240 minutos con una línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 o una línea celular de cáncer de mama murino 4T1 en presencia de 100 μM de AMP. La desaparición de AMP se midió mediante el ensayo de Cell Titer Glo (CTG) modificado descrito anteriormente y la

inhibición porcentual normalizada (% de INH) se determinó utilizando control de tiempo cero como 100% de INH y sin control de anticuerpo como 0% de INH.

De acuerdo con sus perfiles de unión, los anticuerpos de Linaje 1 918, 350, 356 y 358 inhibieron ambos CD73 murino y humano (Figs. 7ª y 7B), mientras que los anticuerpos de Lineage 3 930, 373, 374, 376, 377 y 379 inhibieron la CD73 humano, pero no murina (Figs. 7C y 7D).

Además, se llevaron a cabo dos ensayos Cell Titer Glo (CTG) modificados para probar la actividad de inhibición enzimática de anticuerpos anti-CD73 contra CD73 expresada en una línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 o una línea celular de cáncer de ovario humano SKOV3. En ambos estudios, se incubaron 1000 ng/ml de anticuerpos anti-CD73 durante 240 minutos con células 20.000 células/ml de células en presencia de 100 μM de AMP a 37° C. La desaparición de AMP se midió mediante el ensayo de CellTiter Glo (CTG) modificado descrito anteriormente y la inhibición porcentual normalizada (% de INH) se determinó usando un control de tiempo cero como 100% de INH y ningún control de anticuerpo como 0% de INH.

En ambos estudios, todos los anticuerpos anti-CD73 probados fueron capaces de inhibir la superficie CD73 expresada en la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 o la línea celular de cáncer de ovario humano SKOV3 (Figs. 8ª, 8B, 9ª, y 9B).

Luego, se realizó un ensayo de Cell Titer Glo (CTG) similar para examinar la capacidad de los anticuerpos anti-CD73 para inhibir la CD73 humano expresada en una línea celular HEK 293. Brevemente, se modificó una línea celular HEK 293 para sobreexpresar de manera estable la CD73 humano e se incubó con anticuerpos anti-CD73 durante 150 minutos en presencia de 100 μM de AMP. La desaparición de AMP se midió mediante el ensayo de Cell Titer Glo (CTG) modificado descrito anteriormente y la inhibición porcentual normalizada (% de INH) se determinó utilizando control de tiempo cero como 100% de INH y sin control de anticuerpo como 0% de INH.

Como se muestra en la figura. 10, los anticuerpos anti-CD73 350, 356, 373 y 374, en el formato.A o.B, inhibieron la CD73 humano unida a la membrana de una manera dependiente de dosis.

Además, la actividad de inhibición enzimática de anticuerpos anti-CD73 también se examinó utilizando PBMC humanas. En resumen, se aislaron las PBMC humanas

primarias de dos donantes separados y se incubaron con anticuerpos anti-CD73 durante 480 minutos en presencia de 25 μM de AMP. La desaparición de AMP se midió mediante el ensayo de Cell Titer Glo (CTG) modificado descrito anteriormente y la inhibición porcentual normalizada (% de INH) se determinó utilizando control de tiempo cero como 100% de INH y sin control de anticuerpo como 0% de INH.

Como se muestra en las Figs**.** 11ª y 11B, los anticuerpos anti-CD73 ensayados inhibieron la actividad enzimática de CD73 expresada en las PBMC humanas primarias de ambos donantes.

Restauración de la proliferación de células T CD4+ y CD8+ en presencia de AMP

Luego, se analizaron los anticuerpos anti-CD73 para determinar su capacidad para aliviar la inhibición mediada por AMP de las células T CD4+. Brevemente, se aislaron las células T CD4+ a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) reunidas por donantes humanos sanos. Antes de la estimulación con perlas anti-CD3/28 en presencia de 800 μM de AMP, las células T CD4+ se tiñeron con CellTrace Violet (CTV) (Thermo Fisher Scientific, Cat. #C34557) para rastrear la división celular. El día 4, se determinó la proliferación mediante dilución de CTV utilizando citometría de flujo. Las células teñidas con CTV pierden aproximadamente la mitad de su señal de fluorescencia medida en el citómetro de flujo con cada división. El índice de proliferación se calculó como una medida del nivel de división de células T para cada condición donde 100 representa la proliferación máxima y 0 representa la no proliferación.

Como se muestra en las Figs**.** 12ª y 12B, todos los anticuerpos anti-CD73 probados fueron capaces de restaurar la proliferación de células T CD4+ en presencia de AMP.

En un estudio separado, se probaron ambas las células T CD4+ y CD8+. Brevemente, las células T CD4+ y CD8+ se purificaron a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) aisladas de donantes humanos sanos y se etiquetaron con éster succinimidílico de carboxifluoresceína (CFSE). Las células T CD4+ o CD8+ marcadas con CFSE se activaron durante 4 días con perlas activadoras de células T anti-CD3/CD28 (1 perla/16 células) en presencia de 800 μM de AMP y diluciones seriadas de isotipo control hIgG4 o 373.A. Datos representativos de tres donantes se muestran para células T CD4+ (Fig. 25ª) y células CD8+ T (FIG. 25B). Los datos se representan como el porcentaje de la proliferación de células T CD4 + (FIG. 25ª) o CD8+ (FIG. 25B) donde el control de isotipo

demuestra que la proliferación máxima se suprime en presencia de AMP, y la presencia de 373.A restaura la proliferación de una manera dependiente de dosis. Si bien la magnitud de la respuesta varía entre los donantes, en los tres donantes de células T CD4+ representados en (Fig. 25ª) y 2/3 donantes mostrados para las células T CD8+ (Fig. 25B), 373.A demuestran actividad *in vitro* en la restauración de la proliferación de células T.

Inhibición de la actividad enzimática de CD73 in vivo

Además, los anticuerpos anti-CD73 se examinaron en cuanto a su actividad de inhibición enzimática *in vivo*. Los ratones hembra desnudos atímicos (de 6-8 semanas de edad) fueron implantados con la línea celular de cáncer de mama MDA-MB231 de alta expresión de CD73 (ATCC HTB-26) a $10x10^6$ células/ratón/200µl. Cinco ratones por grupo se asignaron al azar cuando los tumores eran de 200 mm^3 y se trataron intraperitonealmente con 20 o 200 µg/ratón de IgG humana de control policlonal o un panel de mAbs anti-CD73. Los anticuerpos ensayados son los anticuerpos anti-CD73 350, 356, 373 y 374, expresados en formato.A o.B.

El plasma se recolectó tres días después de la dosis en una relación de una porción de plasma en cinco porciones de metanol por volumen. Las muestras apagadas con metanol se almacenaron a -80° C antes de su uso, tiempo en el cual se centrifugaron las muestras. Las precipitaciones se descartaron y los sobrenadantes se transfirieron a nuevos tubos Eppendorf. Se agregaron soluciones stock de estándares internos (IS, adenosina rotulada con C-13 e inosina rotulada con N-15, Cambridge Isotope Laboratories, MA) a la concentración final de 50 nM. Luego, las muestras preparadas se analizaron usando un sistema LC/MS de API-6500 QTrap (AB Sciex, EE. UU.) acoplado con una bomba LC Shimadzu (LC-20AD) y una muestra automática de CTC con lavado DLW. Para cada muestra, se inyectaron y separaron 5 µL utilizando una columna SeQuant ZIC-pHILIC (5 µm, 150 x 2,1 mm, Millipore, MA) mantenidos a 40° C. Se utilizó un gradiente binario para la elución, donde la fase móvil B es acetonitrilo al 100% sin aditivos y la fase móvil A es 12 mM de formiato de amonio y 12 mM de ácido fórmico en una mezcla 1: 1 (v/v) de agua y acetonitrilo. La elución se programó como (0, 85, 0,6), (0,5, 85, 0,4), (2, 10, 0,4), (4,5, 10, 0,4), (5, 85, 0,4), (5,5, 85, 0,6), donde los valores entre paréntesis son el tiempo en minutos, el porcentaje de la fase móvil B y la tasa de flujo en mL/min en orden. La adenosina y adenosina C13 se monitorearon durante 0,5 a 4,5 minutos en el modo ESI

positivo y transiciones de masa 268->136 y 273->136 respectivamente. La Inosina y Inosina N15 se monitorearon durante 0,5 a 4,5 minutos en el modo ESI negativo y transiciones de masa 267->135 y 271->139 respectivamente. Los resultados se reportaron como adenosina o inosina nM.

Todos los anticuerpos anti-CD73 probados redujeron efectivamente la acumulación de adenosina e inosina en el suero de ratones inmunocomprometidos implantados con la línea celular de cáncer de mama MDA-MB231 que expresa CD73 alta (Fig. 13).

Ejemplo 2: Determinación del epítopo y modo de unión de anticuerpos anti-CD73

En este ejemplo, el epítopo y el modo de unión de los anticuerpos anti-CD73 350.A2, 350.B, 373.A y 373.B se determinaron por intercambio de fragmentación de amida hidrógeno/deuterio (HDx) y cromatografía de exclusión por tamaño (SEC).

Métodos

Espectrometría de masas de intercambio de Fragmentación deuterio hidrógeno (HDx-MS)

Los experimentos HDx-MS se realizaron como se describió previamente (Park IH, y col., J. Chem. Inf. Model. 55 (9): 1914-1925 (2015); Chalmers MJ, y col., Anal. Chem.; 78 (4): 1005 - 14 (2006)). Se prepararon complejos de antígenos de anticuerpos y se usaron en una relación molar de 1: 1 por incubación durante la noche a 4 °C. Es importante observar que esto significa que hay un exceso de 2 veces de sitios de unión a Fab presentes en las mezclas complejas.

Se llevaron a cabo experimentos de intercambio a temperatura ambiente mediante la adición manual de 50µL de buffer en intercambio (fosfato 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7,1 en D_20) a 10µL de 0.5 mg/ml de proteína rhCD73 (R&D systems, Catálogo # 5795, Trp27-Lys547 de AAH65937 fusionado a una etiqueta 6-His C-terminal) o una cantidad equivalente molar de complejo CD73-mAb (fosfato 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.1). Las muestras se apagaron después de 60s de intercambio a temperatura ambiente mediante la adición de 250 µL de buffer de extinción (hidrocloruro de guanidinio 4M, clorhidrato de Tris (2-carboxietil) fosfina 0,5 M (TCEP-HCl), fosfato 0,2 M, pH 2,5, 0 °C) y después de 30 segundos diluido con 300µL de buffer de almacenamiento enfriado con hielo (20% de glicerol, 0,25% de ácido fórmico en agua) antes de la congelación con nitrógeno líquido y almacenamiento a -80 °C hasta su uso o transfiera a un cajón de -70 ° C conectado al riel de

un manipulador de líquidos (PAL HTS, LEAP Technologies, Carrboro, NC) ubicado dentro de un recinto a 0 °C. Las muestras congeladas se descongelaron durante 120 s por flujo de gas N_2 sobre el vial de muestra (facilitado por el manipulador de líquidos junto con un accesorio de descongelación) y se cargaron en el bucle de muestras de la válvula de inyección (Valco, Houston, TX). La carga de muestras (buffer de carga 0,05% de ácido trifluoroacético (TFA), 500µL/min) en la precolumna del sistema cromatográfico y digestión en línea con pepsina (pepsina inmovilizada en Poros AL20, 2,1x150 mm, mantenida a 15 °C) se realizó con un sistema de bomba doble (2x, Accela 1250, Thermo Scientific, Waltham MA) que permitió la mezcla de un segundo flujo de 550 µL/min (0,05% de TFA, 500µL/min) de buffer de carga después de la digestión a través de un soporte de mezcla. El flujo combinado se dirigió al sistema cromatográfico mantenido a 0 °C para la desalinización y separación de LC de gradiente a un tasa de flujo de 15µL/min (Dionex UltiMate 3000, Thermo Scientific, Waltham, MA) y análisis de espectrometría de masas concurrente (QExactive, Thermo Scientific, Waltham, MA) del efluente cromatográfico. El sistema cromatográfico consistió en una válvula (15kPSI Valco, Houston, TX), un cartucho de trampa de fase invertida EXP Halo C18 de 4µL (Optimize Technologies Inc., Oregon City, OR) y una columna analítica (ID de 2,1x10mm, Prozap 1,5µm C18, Grace). La separación del gradiente fue de 0% a 40% de B durante 20 minutos seguido de 40% a 75% de B durante 5 minutos usando composiciones de buffer A: 99.75: 0,25% v/v (H20: ácido fórmico) y B: 99.75:0,25 %v/v (acetonitrilo:ácido fórmico).

Se obtuvieron escaneos MS a una resolución de 70.000 en el rango m/z de 350-2000 para MS, y 35.000 para MS/MS. Los parámetros del instrumento utilizados para todos los experimentos, incluido el voltaje de pulverización de 2,5 kV, un tiempo máximo de inyección de 120 ms, el objetivo AGC para MS de 500.000 iones se mantuvieron iguales para todas las pruebas. Las muestras se analizaron por triplicado.

La identificación de los péptidos se realizó convirtiendo los datos en bruto al formato.mgf usando Proteome Discoverer 1,4, buscado contra la secuencia de constructos usando MASCOT 2,4 (Matrix Science, Londres, RU), y filtrado usando Scaffold 1,4. Los resultados filtrados se importaron al HDExaminer (v1.3, Sierra Analytics, Modesto, CA) junto con archivos de datos en bruto para la cuantificación de la deuteración. Los valores de deuteración se exportaron a Microsoft Excel para el cálculo de las diferencias de

deuteración y la normalización de la incorporación de deuterio por el número de amidas observables (número de residuos menos 2, restando además el número de prolinas en la secuencia excluyendo el extremo N y el penúltimo residuo) en un péptido. Para la compresión de los datos de diferencia de péptido en la secuencia, se promediaron los valores de deuteración de diferencia normalizados para cada residuo de secuencia primaria sobre las observaciones de péptido en las que se observó la amida respectiva.

Agua, óxido de deuterio, cloruro de guanidina, cloruro de sodio, glicerol, ácido fórmico, ácido trifluoroacético (TFA), trifluoroetanol (TFE), acetonitrilo (ACN) fueron de Sigma Chemical Company (St. Louis, MO). Tris- (2-carboxietil) fosfina) TCEP se adquirió en Gold Biotechnology Inc (St. Louis, MO).

Cromatografía de exclusión por tamaño (SEC)

Se mezcló una cantidad equimolar de rhCD73 (3,2 µL, 1,6 mg / ml) con mAb (2,6 µL, 5 mg/ml) y se deja el complejo durante la noche a 4 °C. Las muestras se corrieron utilizando un automuestreador Agilent conectado a una bomba de la serie Agilent 1200 con un detector UV Agilent. El sistema fue controlado por el software Agilent Chemstation. La columna utilizada fue la columna Shodex Protein KW-803 (8 x 300 mm ID). Fase móvil: 90% 2x PBS, 10% de isopropanol por volumen. Tasa de flujo: 500µL/min. Volumen de inyección: 8µL. Longitud de onda de detección: 220nm. Tiempo de Ejecución: 30min.

Se prepararon complejos de antígenos de anticuerpos y se usaron en una proporción de 1: 1 usando los valores de concentración suministrados por incubación durante la noche a 4 °C. Es importante observar que esto significa que existe un exceso nominal de 2 veces de sitios de unión a Fab en las mezclas complejas.

Datos de Estructura

Los datos estructurales utilizados para la interpretación se obtuvieron del Protein Data Bank (www.rcsb.org) y consistieron en las entradas 4H2F, 4H2I y 4H1S. Las alineaciones de los diversos modelos y la visualización se realizaron con PyMOL (PyMOL Molecular Graphics System, Versión 1.8 Schrödinger, LLC).

Resultados

Datos de Intercambio de Hidrógeno

Los perfiles de protección HDx MS de 373.A y 373.B como se muestra en la FIG. 14 se superponen sobre la secuencia completa de CD73. Esto demuestra la equivalencia de los anticuerpos en términos de su epítopo.

Los perfiles de protección HDx MS de 350.A2 y 350.B como se muestra en la FIG. 15 están en excelente acuerdo entre sí sobre la secuencia completa de CD73. Esto demuestra la equivalencia de los anticuerpos en términos de su epítopo.

Las secuencias en las que se observa la protección más fuerte están anotadas en las figuras y corresponden principalmente a regiones de bucle de CD73. Su disposición espacial relativa se representa en los modelos de estructura mostrados en las Figs. 16ª y 16B. Mientras que la protección observada para las secuencias de bucle A-, B- y D- es atribuible a las interacciones anticuerpo-CD73, los efectos protectores observados para la secuencia anotada como bucle C- probablemente surgen del bloqueo conformacional. El bucle C se pliega en la conformación abierta/inactiva de CD73 y se despliega en la conformación cerrada/activa (Fig. 16ª). Tanto el CD73 soluble como el unido a la membrana forman un dímero a través de los dominios C-terminales (Figura 16B). Existe un equilibrio entre conformaciones abiertas y cerradas a medida que el dominio N-terminal gira aproximadamente 90 grados para convertir de forma abierta a cerrada. El bucle C informa sobre ese equilibrio. Si tras la unión del anticuerpo a CD73, el equilibrio se desplaza más hacia la conformación abierta, se plegará una fracción más grande del bucle C, lo cual es un estado protegido. Por otro lado, si el equilibrio se desplaza más hacia la conformación cerrada en la unión del anticuerpo a CD73, entonces se espera un efecto desprotector. La protección inusualmente fuerte observada para 373.A y 373.B en el bucle C (FIG. 14) sugiere que estos son más eficaces en el mantenimiento de CD73 en la conformación inactiva y/o lo hacen mediante un mecanismo distinto.

A partir de los perfiles, se deduce que las secuencias máximamente protegidas son el intervalo de residuos 158-172, YLPYKVLPVGDEVVG (SEQ ID NO: 108) asignado como bucle-A, intervalo de residuos 206-215, KLKTLNVNKI (SEQ ID NO: 109) asignado como bucle B, y rango de residuos 368-387, MINNNLRHADETFWNHVSMC (SEQ ID NO: 110) asignado como bucle C-en todas las figuras, numeradas de acuerdo con SEQ ID NO: 105.

Para los anticuerpos 373.A y 373.B, los residuos en las regiones de bucle A y B parecen ser igualmente importantes para el epítopo como se indica mediante cantidades comparables de protección observadas en la FIG. 14. En el caso de los anticuerpos 350.A2 y 350.B, la mayoría de los restos del bucle A parecen importantes para el epítopo, aunque se observa cierta protección del bucle B, pero no está claro si esto debe interpretarse como compromiso directo del anticuerpo con residuos en ese rango o es solo un efecto indirecto debido a la proximidad al bucle A.

Datos de exclusión por tamaño

Los datos de exclusión por tamaño se correlacionan bien con los datos HDx discutidos anteriormente. La equivalencia de los anticuerpos 373.A y 373.B se observa en la similitud de sus perfiles de cromatografía de exclusión por tamaño (SEC), que refleja la distribución del estado de oligomerización (Figuras 17ª y 17B). La misma evaluación se cumple para los anticuerpos 350.A2 y 350.B (Figuras 18ª y 18B).

Las características alrededor de 17 minutos corresponden al dímero CD73 y al anticuerpo libre de acuerdo con la escala de peso molecular basada en los calibrantes, que se muestran como referencia. La característica a aproximadamente 14,8min o aproximadamente 300kDa es consistente con un complejo de dímero CD73/mAb. Alrededor de 12,4min se observa una característica de aproximadamente 600 kDa consistente con una composición de dos dímeros CD73 + 2 mAbs (dímero 2xCD73/2xmAb). Características adicionales por encima de 600kDa se ven afectadas por el límite de exclusión de la columna. Sin embargo, pueden asignarse a estados oligoméricos superiores, lo que significa complejos que consisten en 3 o más dímeros de CD73 además de 3 o más mAbs (3^+ xCD73 dímero/3^+xmAb).

La especie dominante en los perfiles CD73-373.A y CD73-373.B mostrada en las Figs. 17ª y 17B es el complejo de dímero CD73/mAb. Solo se observa una cantidad menor de especies dímero 2xCD73/2xmAb. Esto es consistente con un modo preferido de unión bidentada de un anticuerpo con un dímero CD73.

Los perfiles SEC para CD73-350.A2 y CD73-350.B mostrados en las Figs. 18ª y 18B muestran abundancias comparables para las especies de dímero CD73/mAb y las especies dímero 2xCD7 /2xmAb. Un hombro en tiempos de elución más cortos indica la presencia de algunos oligómeros superiores. Esto muestra que 350.A2 y 350.B son capaces de unirse

a CD73 como 373.A y 373.B de manera bidentada, pero este modo no es necesariamente el favorecido termodinámicamente al menos a altas concentraciones como se usa en el experimento.

Los porcentajes de anticuerpos anti-CD73 que forman un complejo dímero 1xCD73/1xmAb, un complejo dímero 2xCD73/2xmAb, o un oligómero superior se estimaron mediante la integración de los perfiles SEC sobre las especies distinguibles (Figura 19). Se utilizó una línea base cero para todas las integraciones con intervalos de integración de 10,5min a 11,65min para oligómeros superiores y de 11,65min a 13,5min para el complejo dímero 2xCD73/2xmAb usado consistentemente para todas las muestras. Los intervalos de integración para el complejo dímero 1xCD73/1xmAb variaron ligeramente y se eligieron como 13,5min a 16,2min para CD73-373.A, 13.5min a 16min para CD73-373.B, 13,5min a 15,75min para CD73-350. A2, y 13.5min a 15.75min para CD73-350.B para obtener una separación óptima de la señal de anticuerpo libre que no estaba integrada ya que no es relevante para el análisis (los anticuerpos se usaron en pseudo exceso como aproximadamente el doble del número de sitios de unión Fab a sitios de unión CD73, estaban presentes en las mezclas de complejos).

Conclusión y Discusión

Los datos HDx y SEC anteriores proporcionan pruebas convincentes de la equivalencia de 373.A y 373.B, así como 350.A2 y 350.B en términos de su modo de interacción con CD73. Esto se esperaba teniendo en cuenta que la única diferencia de secuencia entre los pares es una sola mutación (L235E para eliminar las interacciones residuales de FcR) en la región constante.

Los datos de los experimentos HDx y SEC son consistentes y respaldan completamente el modelo presentado en la FIG. 20. De acuerdo con el modelo, los epítopos para todos los anticuerpos están en los dominios N-terminales. Los anticuerpos 373.A y 373.B interactúan con el dímero CD73 para formar casi exclusivamente la especie homogénea ilustrada a la izquierda de la FIG. 20. En esa especie, ambos sitios activos del dímero CD73 se bloquean en la conformación inactiva. Además, en esta conformación, ambos dominios N-terminales del dímero CD73 se dirigen lejos de la superficie celular en el caso de CD73 unida a la membrana, permitiendo que 373.A y 373.B inhiban versiones solubles y ligadas a membrana del objetivo con la misma eficacia.

Los anticuerpos 350.A2 y 350.B pueden formar el complejo bidentado homogéneo a la izquierda pero no muestran preferencia por esa forma sobre la especie dímero 2xCD73/2xmAb que se muestra en el medio de la FIG. 20. Las especies oligoméricas superiores ilustradas a la derecha de la FIG. 20 también se observan. Presumiblemente, la distribución de especies se desplazará hacia el complejo bidentado homogéneo en el caso de CD73 unido a membrana o a bajas concentraciones de anticuerpo y antígeno, que es el escenario probable *in vivo*. Se espera que los anticuerpos 350.A2 y 350.B sean capaces de inhibir eficazmente todas las formas de CD73 por el mecanismo de bloqueo del sitio inactivo. Se entiende que incluso en la conformación activa, el objetivo aún podría ser catalíticamente inactivo debido a la unión del anticuerpo debido a otros mecanismos de inhibición alostérica.

Basado en el modelo, se esperaría que un anticuerpo anti-CD73 que forma preferentemente especies oligoméricas ilustradas en la parte media y derecha de la FIG. 20 sería menos eficiente en la inhibición de CD73 soluble y unido a la membrana, especialmente a bajas concentraciones. La razón de esto es que una gran fracción de CD73 estará siempre en la conformación activa y, aunque el anticuerpo podría inhibir la catálisis en esas circunstancias por un mecanismo indirecto, cualquier desprendimiento del anticuerpo producirá CD73 catalíticamente activo inmediatamente. Además, como la concentración total de antígeno y anticuerpo va hacia cero, se requerirán dos moléculas de anticuerpo para inhibir un solo dímero CD73, mientras que para los anticuerpos 373 y 350, una sola molécula sería suficiente.

Resumen

Se determinaron los supuestos sitios de unión de los anticuerpos 373.A, 373.B, 350.A2 y 350.B en rhCD73, así como sus modos de interacción con el dímero rhCD73. Los epítopos se caracterizaron como probablemente discontinuos y consistiendo de los residuos encontrados en los intervalos de secuencia 158-172 YLPYKVLPVGDEVVG (SEQ ID NO: 108) y 206-215 KLKTLNVNKI (SEQ ID NO: 109) de CD73 humano, numerados de acuerdo con la SEQ ID NO: 105. Si se considera un modelo que requiere el bloqueo de CD73 en la conformación inactiva para la inhibición, entonces, en base a las observaciones experimentales de HDx MS y SEC, se podría predecir que 373.A, 373.B, 350.A2 y 350.B son capaces de inhibir formas solubles y unidas a membrana de CD73.

Ejemplo 3: Aumento de CD73 en células estromales tras el bloqueo de TGFβ in vivo

La expresión de CD73 en el cáncer se ha informado no solo en las células cancerosas sino también en los elementos del estroma que componen el microambiente tumoral. Además, se ha sugerido que varios factores del estroma, incluido el TGFβ, proporcionan mecanismos de amplificación potenciales para la generación de adenosina en el microambiente tisular. En este ejemplo, se realizó un estudio para determinar si el bloqueo de TGFβ in vivo puede provocar cambios en la expresión de CD73 en las células del estroma tumoral.

Para este fin, se utilizó un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado que se une a TGFβ1 y TGFβ2 humano y murino con alta afinidad y a TGFβ3 con menor afinidad. Se ha demostrado que este anticuerpo posee actividad neutralizante contra isoformas de TGFβ *in vitro* e *in vivo*. Ratones hembra inmunocompetentes, BALB/c (6-8 semanas de edad) se sometieron a implante en el flanco derecho con línea celular de cáncer de mama triple negativo murino 4T1 a $10x10^4$ células/ratón/100 µl. Se trataron diez ratones por grupo por vía intraperitoneal, día por medio con un anticuerpo bloqueante pan TGFβ o control con isotipo (hIgG2), ambos a una concentración final de 10 mg/kg de peso corporal. Los tumores se dejaron crecer durante 14 días, después de lo cual los animales se sacrificaron y los tumores se recogieron y se sometieron a análisis de citometría de flujo. Brevemente, los tumores se escindieron de ratones y se digirieron usando una combinación de disociación física y enzimática (DNasaI, CollagenaseP, Dispase). Las suspensiones de células individuales se bloquearon con Fc durante 30 minutos para evitar la unión inespecífica del anticuerpo y se tiñeron con un panel de anticuerpos que se unen a marcadores de superficie celular específicos que incluyen CD45 (para excluir células hematopoyéticas), CD31 (células endoteliales), CD90 (marcador pan mesenquimal), CD26 y podoplanina, para permitir la identificación de poblaciones de células estromales. La expresión de CD73 se evaluó usando un anticuerpo anti-CD73 conjugado con eFluor450 (eBioscience # 48-0731-82), en comparación con muestras teñidas controladas con isotipo (IgG1 de rata conjugada con eFluor 450, eBioscience # 48-4301-82). Después de teñir durante 40 minutos a 4 °C, las muestras se lavaron con buffer FACS (PBS, EDTA 5 mM, suero bovino fetal al 2%), se fijaron con solución Fix/Perm (eBioscience # 00-5523) siguiendo las instrucciones del fabricante y se analizaron en un citómetro de flujo BD LSRFortessa™. CD73 se expresó

altamente en células endoteliales en ratones tratados con isotipo control, mientras que se detectó una expresión mínima en células estromales mesenquimales (CD26 + y CD26- CAF, y pericitos) (Figuras 21ª y 21B). Sorprendentemente, el tratamiento de ratones con anticuerpos neutralizantes de TGFβ provocó un aumento significativo de CD73 en fibroblastos asociados al cáncer (CAFs), independientemente de la expresión de CD26 (Figuras 21ª y 21B). El aumento de CD73 también se notó en las células endoteliales, aunque en menor medida, aunque no se observó aumento en la cantidad de los pericitos (Figuras 21ª y 21B). En conjunto, estos datos indican que la neutralización de TGFβ en el microambiente tumoral provoca la expresión de CD73 en células estromales, lo que sugiere que el aumento de CD73 y la producción de adenosina por fibroblastos tumorales puede proporcionar un mecanismo alternativo cooptado por tumores para mantener inactiva la inmunidad sobre el bloqueo de TGFβ.

Ejemplo 4: Impacto de los anticuerpos anti-CD73 en las células B

Para evaluar si el bloqueo de la generación de adenosina dependiente de CD73 podía inhibir específicamente la recombinación de cambio de clase (CSR) sin afectar la eficacia de la respuesta de células B, se ensayó el anticuerpo 350.B anti-CD73. Las células B no manipuladas (CD19 + CD27-IgM + IgD +) se purificaron a partir de sangre periférica de dos donantes sanos, basándose en la expresión de CD73, y se estimuló con un agonista de TLR9, un anticuerpo anti-CD40 y citoquinas (IL -2 e IL-21) en presencia del anticuerpo 350.B. Se analizaron tres concentraciones diferentes del anticuerpo: 1 ng/ml, 10 ng/ml y 100 ng/ml, junto con un control del isotipo IgG4. La secreción de IgM se midió el día 7 en sobrenadantes de cultivo, y no se observaron diferencias en comparación con el control de isotipo (Figura 22ª). Notablemente, la inhibición de la actividad enzimática de CD73 con el tratamiento con 350B resultó en una disminución de la diferenciación de células secretoras de IgG, medida mediante un ensayo ELISPOT para detectar células plasmáticas secretoras de IgG (placas Millipore MSIPS4510, recubiertas con 10 μg/ml de IgG antihumana de cabra), Southern Biotechnologies), con un fuerte efecto en la concentración de 100 ng/ml (Figura 22C). También se evaluó el número de células viables, y no se observaron diferencias (Figura 22B), descartando el vínculo entre la baja tasa de supervivencia y la baja eficiencia de CSR observada en las células B CD73+ vírgenes después del tratamiento con 350.B. Como control, las células CD73 virgenes se estimularon por igual, y no se

observaron diferencias (Figuras 22ª-C). Finalmente, la evaluación de CSR en las condiciones de control de isotipo confirmó un aumento en el número de ISCs de IgG en el compartimiento de CD73+ sin tratamiento previo (Figura 22C). Tomados en conjunto, estos resultados demostraron que el bloqueo de la actividad enzimática de CD73 tiene un impacto sobre la recombinación de cambio de clase sin alterar la respuesta de IgM.

Ejemplo 5: Co-bloqueo anti-CD73 y anti-PD-1 en modelos singénicos de tumor de ratón

Para determinar el papel del co-bloqueo de las vías CD73 y PD-1 en ratones portadores de tumores, se administraron anticuerpos anti-PD-1 y anti-CD73 (350.B) a ratones inmunocompetentes inoculados con una línea celular de carcinoma de colon singénico, CT-26. Se inocularon ratones BALB/c de 6-10 semanas cada uno en el flanco con 1 x 10^5 células tumorales CT-26. El día 2 después de la inoculación, los ratones (n = 10/grupo) se trataron por vía intraperitoneal con cualquiera de los anticuerpos de control de isotipo, 350.B 600 μg para 1 dosis seguido de 400 μg para 4 dosis; anti-PD-1 300 μg para 5 dosis (dosis baja); anti-PD-1 600 μg para 5 dosis (dosis alta); una combinación de altas dosis de anti-PD-1 + 350.B; o una combinación de dosis bajas de anti-PD-1 + 350.B. Las dimensiones del tumor y los pesos corporales se registraron tres veces en una semana con un intervalo de 2 a 3 días entre mediciones, y cada animal se sacrificó cuando el tamaño del tumor alcanzó > 2000 mm^3, si el ratón estaba moribundo o si el tumor estaba ulcerado. Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral hasta el día 25 (debido a que el grupo de control se sacrificó el día 26).

El tratamiento con 350 B o una dosis baja de anti-PD-1 solo (300 μg) mostró una inhibición parcial del crecimiento tumoral (30,96% y 52,04%, respectivamente) el día 25. Por el contrario, la dosis baja de +350.B anti-PD-1 en combinación dio como resultado una inhibición del crecimiento tumoral del 88,41% (Figura 23). El control del tumor con una dosis alta de anti-PD-1 solo fue suficiente de manera que no se observó un beneficio adicional con 350.B. No se observó una pérdida notable en el peso corporal en ninguno de los grupos, y no hubo observaciones clínicas significativas para los animales en el estudio. Estos datos demuestran que el tratamiento de combinación de dosis subóptimas de anticuerpos anti-CD73 y anti-PD-1 puede conducir a una mayor inhibición del crecimiento tumoral en el modelo de tumor singénico CT-26.

Ejemplo 6: Estudio de farmacocinética y toxicología del anticuerpo anti-CD73 373.A en monos cynomolgus

Como agente único, el anticuerpo anti-CD73 373.A fue bien tolerado cuando se administró por vía intravenosa una vez a la semana durante cuatro semanas a monos cynomolgus en dosis tan altas como 100 mg/kg. No hubo efectos sobre la función cardíaca evaluada por electrocardiograma ni hubo efectos toxicológicamente significativos en la patología clínica, el inmunofenotipado ni los hallazgos histopatológicos. Por lo tanto, el nivel de efectos adversos no observado (NOAEL) para 373.A en monos cynomolgus es de 100 mg/kg, mientras que la dosis no tóxica más alta (HNSTD) es >100 mg/kg.

En un estudio de toxicología de dosis única no GLP, a los monos cinomolgos se les administraron dosis IV únicas de control, 3, 30 o 100 mg/kg del anticuerpo 373.A. Después de la inyección IV, 373.A disminuyó rápidamente en el grupo de 3 mg/kg probablemente debido a la disposición del fármaco mediada por el objetivo. En el grupo de 30 mg/kg y 100 mg/kg la disminución fue generalmente de manera multiexponencial. No se observaron diferencias de sexo en los valores 373.A Cmax y $AUC_{0\text{-}168hr}$. La exposición, evaluada por los valores medios de Cmax y $AUC_{0\text{-}168hr}$ en 373.A, aumentó con el aumento en los niveles de dosis de 3 a 100 mg/kg. Los aumentos en los valores medios de Cmax y AUC0-168hr en 373.A fueron generalmente proporcionales a la dosis, con la excepción del $AUC_{0\text{-}168hr}$ entre los niveles de dosis de 3 y 30 mg/kg. En la cohorte de dosis de 100 mg/kg, la Cmax media y $AUC_{0\text{-}168hr}$ fueron 2540 μg/ml y 173,000 μg.hr/ml, respectivamente. La incidencia de anticuerpos anti-fármacos (ADA) en este estudio no afectó la PK.

En un estudio de toxicología GLP, a los monos se les administraron cuatro dosis IV semanales de control, 10, 30 o 100 mg/kg de 373.A. Las diferencias de sexo en 373.A Cmax y $AUC_{0\text{-}168hr}$ fueron mínimas (entre 0.7 y 1.2 veces). La exposición, evaluada mediante Cmax media y $AUC_{0\text{-}168hr}$, aumentó proporcionalmente de 10 a 100 mg/kg. Después de la inyección en bolo IV, la PK 373.A disminuyó de forma biexponencial, con un valor $t_{1/2}$ de la fase de eliminación media de 266 horas después de la fase de recuperación en el día 22 en el grupo de 100 mg/kg. En la cohorte de dosis de 100 mg/kg, la Cmáx media y $AUC_{0\text{-}168\ h}$ después de la dosis del día 22 fueron de 5030 μg/ml y 365,000 μg.hr/ml, respectivamente. La incidencia de ADA disminuyó la exposición en un animal en el grupo de 30 mg/kg.

En un estudio separado, la liberación de citoquinas se evaluó en un formato de ensayo soluble in vitro después de una estimulación de 24 horas de sangre humana entera con 373.A, a 50, 100, 500 y 1000 μg/ml. Se tomaron muestras de sangre de diez donantes humanos sanos. Para cada muestra, se incluyeron controles negativos (sangre completa y sangre entera con medio) y positivos (CD3 antihumano). Los niveles de citoquina se midieron usando un método multiplex de Luminex para IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFNγ y TNFα. Los resultados obtenidos con el control de buffer fueron similares a los resultados obtenidos con el control negativo (sangre solamente) y no se observó una tendencia hacia una disminución o un aumento en la liberación de citoquinas con el diluyente (0,5% dextrosa). Para todos los donantes, hubo inducción de liberación de citoquinas con los controles positivos anti-CD3 para todas las citocinas, lo que indica que la estimulación fue apropiada y que la liberación de citocinas podría inducirse en todas las muestras. Los niveles de citocina obtenidos después de la estimulación con 373.A fueron similares a los niveles medidos en los controles negativos. En conclusión, la estimulación in vitro de la sangre humana entera con 373.A no indujo la liberación de citocina a concentraciones tan altas como 1000 μg/ml.

Ejemplo 7: Un estudio de fase I/Ib del anticuerpo anti-CD73 373.A como agente único y en combinación con BAP049-Clon-E y/o PBF509 en pacientes con tumores malignos avanzados

Durante la última década, las inmunoterapias que se dirigen diferentes puntos de control inmunológico (por ejemplo, PD-1, PD-L1 y CTLA-4) han demostrado eficacia en una serie de condiciones de cáncer. Sin embargo, mientras que algunos pacientes logran respuestas objetivas y duraderas al bloqueo del punto de control, la mayoría de los pacientes muestran un beneficio clínico modesto o nulo, lo que indica que los tumores usan mecanismos inmunosupresores alternativos para lograr el escape inmune (Allard *et al.*, *Clin Cancer Res*. 2013; 19 (20): 5626 - 35; Vesely y col., *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 235-271). Por lo tanto, puede ser necesario el bloqueo concomitante de múltiples vías inmunosupresoras para inducir respuestas clínicamente significativas en un mayor número de pacientes.

En los últimos años, la generación y la señalización de adenosina se han convertido en posibles objetivos terapéuticos en el tratamiento del cáncer. La adenosina crea un microambiente inmunosupresor tumoral reduciendo la respuesta inmune antitumoral

citotóxica, potenciando la proliferación y polarización de células inmunosupresoras, y aumentando la neovascularización (Young *et al*., *Cancer Discovery* 2014; 4 (8): 879-88). Los datos preclínicos demuestran que el bloqueo de CD73 puede retrasar significativamente el crecimiento del tumor primario e inhibir el desarrollo de metástasis pulmonares en un modelo de ratón singénico inmune-competente (Stagg *et al.*, 2010). Se observaron resultados similares en un estudio donde la deleción genética de A2aR en el huésped dio como resultado el rechazo de los tumores inmunogénicos establecidos en ratones deficientes en A2aR sin rechazo observado en ratones de control de tipo salvaje (Ohta *et al*, PNAS 2006; 103 (35): 13132-37).

Se diseñó un estudio multicéntrico abierto de fase I/Ib para evaluar la seguridad, tolerabilidad, actividad antitumoral preliminar, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) del anticuerpo anti-CD73 373.A como agente único y en combinación con el antagonista de A2aAR PBF509 y/o el anticuerpo anti-PD-1 BAP049-Clon-E en pacientes con neoplasias malignas avanzadas. Los objetivos principales son caracterizar la seguridad y tolerabilidad, y determinar la dosis recomendada (RD) para 373.A como agente único y en combinación con PBF509 y/o BAP049-Clon-E. Los objetivos secundarios son evaluar la actividad antitumoral preliminar y PK de 373.A como un agente único y en combinación con PBF509 y/o BAP049-Clon-E, evaluar la inmunogenicidad de 373.A y BAP049-Clon-E, y caracterizar cambios en el infiltrado inmune en tumores después del tratamiento, por ejemplo, cambio desde el inicio en linfocitos infiltrantes de tumor (TIL), macrófagos asociados a tumor (TAM), células T CD8+ y expresión de PDL-1.

BAP049-Clon-E es un anticuerpo IgG4 de alta afinidad, bloqueante de ligando, humanizado y anti-muerte programada-1 (PD-1) que bloquea la unión de PD-L1 y PD-L2 a PD-1. BAP049-Clon-E se está probando en un estudio de fase I/II en tumores malignos avanzados. PBF509, un compuesto nuevo, no basado en xantina, es un antagonista de adenosina A2aAR oral potente. La secuencia de BAP049-Clon-E se describe en la Tabla 5.

Dos estudios en curso de Fase I/Ib y Fase II evalúan PBF509 como agente único y/o en combinación con BAP049-Clon-E en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) avanzado y tumores sólidos y linfoma no Hodgkin, respectivamente.

Este estudio I/Ib inicialmente incluirá pacientes adultos con neoplasias malignas avanzadas que han progresado o son intolerantes a la terapia estándar en condiciones donde

la expresión de CD73 moderada a alta se ha asociado con un peor resultado, lo que indica un escape inmune mediado por adenosina (Wu *et al.*, *Journal de Surgical Oncology* 2012, 106 (2): 130-137; Gaudreau *et al.*, *Oncoinmunology*; 2016, 5 (5): e1127496; Inoue *et al.*, Oncotarget.; 2017, 8 (5): 8738-8751). Estas condiciones incluyen cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de páncreas (PDAC), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de ovario y cáncer colorrectal de microsatélite estable (MSS), aunque condiciones adicionales pueden incluirse con base en datos clínicos emergentes (por ejemplo, datos de eficacia o activación comprobada de la ruta).

El estudio consta de dos partes: (1) una parte de escalada de dosis para el agente individual 373.A, combinaciones de doblete 373.A/PBF509 y 373.A/BAP049-Clon-E, o una combinación en triplete 373.A/PBF509/BAP049-Clon-E, que conduce a la declaración de dosis recomendadas (RDs) para cada tratamiento, y (2) una parte de expansión de la dosis en la que los pacientes serán tratados con las dosis recomendadas para agente único, combinaciones en doblete y combinaciones en triplete. La parte de aumento incluirá pacientes con NSCLC avanzado, TNBC, PDAC, RCC, cáncer de ovario y cáncer colorrectal (MSS); y no hay restricción en la cantidad de tratamientos previos. La parte de expansión inscribirá pacientes con neoplasias malignas avanzadas que hayan recibido hasta 3 líneas de tratamiento previo.

En la parte de expansión, los pacientes en cada condición serán igualmente asignados de manera aleatoria a los brazos de tratamiento de combinación. La asignación aleatoria se realizará por condición, y se estratificará aún más dentro de ciertas condiciones por tratamiento previo con PD-1/PD-L1 (no manipulado o resistente).

Selección de dosis y régimen

Monoterapia con 373.A

Se seleccionó una dosis inicial de 60 mg de dosis plana de 373.A, administrada por vía intravenosa cada 2 semanas (Q2W), en función de los datos de seguridad preclínica, tolerabilidad y farmacocinética observados en monos cinomolgos, así como las historias clínicas publicadas de pacientes con deficiencia de CD73.

La dosis de 60 mg se considera una dosis mínimamente farmacológica activa (mPAD) ya que se prevé que proporcionará (1) aproximadamente 20 horas de > 90% de ocupación

de células T CD8+ CD73, (2) aproximadamente 22 horas de > 90% inhibición de adenosina, (3) aproximadamente 17 horas de > 90% de ocupación total de CD73 imputada.

Basado en el modelado de datos TK a partir de estudios toxicológicos de mono cinomolgus, datos de ocupación de CD73 de células T CD8+ in vivo y datos in vitro sobre la inhibición de la formación de adenosina, se predice que una dosis ≥1200 mg Q2W para lograr > 90% de ocupación objetivo en células T CD8+ a lo largo del intervalo de dosificación y se predice una dosis ≥600 mg Q2W para lograr una inhibición > 90% de la producción de adenosina.

La dosis de 373.A se intensificará en cohortes secuenciales, guiadas por un modelo de regresión logística bayesiana (BLRM) junto con el criterio de control de sobredosis (EWOC), hasta que se identifique una dosis máxima tolerada (MTD) o una dosis recomendada (RD) para la expansión. Los datos preclínicos y el modelado sugieren que puede haber una gran cavidad de antígeno y que pueden ser necesarias dosis altas (por ejemplo, ≥1200 mg Q2W) para lograr una ocupación objetivo continua a lo largo del intervalo de dosis. El aumento de la dosis se realizará principalmente con un régimen Q2W. Sin embargo, si este régimen muestra una eliminación rápida de 373.A y falta de saturación objetivo dentro del intervalo de dosificación, puede probarse un régimen de QW más frecuente. Si, por otro lado, se predice que un régimen de Q4W no tiene una eliminación rápida dentro del intervalo de dosificación, se puede explorar el régimen Q4W.

Combinación de 373.A/PBF509

Las dosis de inicio máximas para la combinación de doblete 373.A/PBF509 serán 200 mg Q2W 373.A y 80 mg BID PBF509.

200 mg Q2W 373.A es una dosis baja de 373.A que se predice logrará ~ 2.3 días de > 90% de ocupación objetivo en células T CD8+. La dosis de 200 mg Q2W 373.A es 16% de la dosis 1200 mg Q2W que se prevé alcanzará > 90% de ocupación de objetivo de células T CD8+ durante todo el intervalo de dosificación.

El PBF509 se ha probado como agente único hasta 640 mg BID sin problemas de seguridad en NSCLC avanzado/metastásico (solo 1 DLT de cada 5 pacientes evaluables con la dosis BID de 640 mg). En el mismo estudio, PBF509 mostró una actividad de agente único en el rango de 80 mg BID a 480 mg BID, con 2 respuestas parciales (PRs) y 6 con enfermedad estable (SD), en un total de 18 pacientes dosificados.

Se llevará a cabo un enfoque de aumento de dosis de 373.A y PBF509 para determinar la dosis apropiada de cada fármaco en combinación, guiada por el modelo Bayesiano de Regresión Logística (BLRM) junto con los criterios del control de sobredosis (EWOC).

Combinación de 373.A/BAP049-Clon-E

La dosis inicial máxima para la combinación del doblete 373.A/BAP049-Clon-E será 200 mg Q2W 373.A y 400 mg Q4W BAP049-Clon-E.

La razón de ser de 200 mg Q2W 373.A se ha descrito anteriormente. Los 200 mg Q2W 373.A se combinarán con la RD para BAP049-Clon-E que es 400 mg Q4W, que se ha demostrado que es seguro y eficaz.

El nivel de dosis de 373.A se aumentará secuencialmente con una dosis fija de BAP049-Clon-E, guiada por el modelo de regresión logística bayesiana (BLRM) junto con los criterios del principio de control de sobredosis (EWOC).

Combinación de 373.A/BAP049-Clon-E/PBF509

La dosis inicial máxima para la combinación de triplete 373.A/BAP049-Clon-E/PBF509 es de 200 mg Q2W 373.A, 400 mg Q4W BAP049-Clon-E y 80 mg BID PBF509.

El PBF509 se ha administrado de manera segura hasta 160 mg BID en combinación con 400 mg Q4W BAP049-Clon-E (solo 1 DLT de 6 pacientes evaluables), con actividad de combinación en la eficacia: 2 RPs y 6 SDs, de un total de 10 pacientes. La dosis de 160 mg BID PBF509 y 400 mg Q4W BAP049-Clon-E se usa actualmente en el estudio Ph2.

Se aplicará un enfoque de escalamiento de dosis para 373.A/BAP049-Clon-E/PBF509 con una dosis fija de BAP049-Clon-E para determinar la dosis apropiada de 373.A y PBF509 en la combinación de triplete, guiada por un modelo de regresión logística bayesiana (BLRM) junto con el criterio de control de sobredosis (EWOC).

El anticuerpo 373.A (100 mg de polvo para solución para infusión) se administrará por vía intravenosa como una infusión de 1 hora (hasta 2 horas si está clínicamente indicado). BAP049-Clon-E (100 mg de polvo para solución para infusión) se administrará por vía intravenosa en una infusión de 30 minutos (hasta 2 horas, si está clínicamente indicado). Cuando se administran en combinación, 373.A y BAP049-Clon-E deben administrarse el mismo día usando materiales de infusión separados (bolsa, líneas, filtros) para cada

infusión. El mismo sitio de acceso se puede usar para ambas infusiones. 373.A se infundirá primero seguido de un descanso de 30 minutos antes de infundir BAP049-Clon-E. PBF509 (cápsula de 40 mg y/o 80 mg y/o 160 mg para uso oral) se tomará por vía oral dos veces al día (BID) continuamente. En las visitas donde se administrarán 373.A y/o BAP049-Clon-E, la dosis de PBF509 se tomará primero, seguido de la infusión de 373.A. No se requiere una interrupción entre la administración de PBF509 y la infusión de 373.A. La infusión de 373.A debe iniciarse lo antes posible y no más de 60 minutos después de administrar PBF509.

Las tablas 22-25 describen la dosis inicial y los niveles de dosis que pueden evaluarse durante esta prueba. Los pacientes tratados con un único agente de 373.A o 373.A en combinación con BAP049-Clon-E y/o PBF509 comenzarán el tratamiento del estudio en el Ciclo 1 Día 1. Cada ciclo constará de 28 días. 373.A Q2W se administrará los Dias 1 y 15 de un ciclo. 373.A QW se administrará los Días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo. 373.A Q4W se administrará el Día 1 de un ciclo. BAP049-Clon-E Q4W se administrará el Día 1 de un ciclo. PBF509 BID se tomará todos los días de un ciclo.

Tabla 22. Niveles de dosis provisionales para 373.A

Nivel de dosis	**Régimen de dosificación propuesto ***	**Incremento desde dosis anterior**
-2**	6 mg Q2W	-233%
-1**	20 mg Q2W	-200%
1	60 mg Q2W	(dosis inicial)
2	200 mg Q2W	233%
3	600 mg Q2W	200%
4	1200 mg Q2W	100%
5	2400 mg Q2W	100%
6	3600 mg Q2W	50%

Nivel de dosis	Régimen de dosificación propuesto *	Incremento desde dosis anterior
* Es posible agregar niveles de dosis adicionales y/o intermedios durante el transcurso del estudio. Se pueden agregar cohortes en cualquier nivel de dosis por debajo del MTD para comprender mejor la seguridad, PK o PD.		
** Los niveles de dosis -1 y -2 representan dosis de tratamiento para pacientes que requieren una reducción de la dosis desde el nivel de dosis inicial. No se permite ninguna reducción de dosis por debajo del nivel de dosis -2 para este estudio.		

Tabla 23. Niveles de dosis provisionales para 373.A en combinación con PBF509

Nivel de dosis	Dosis propuesta de 373.A*	Incremento desde dosis previa de 373.A	Dosis propuesta de PBF509*	Incremento desde dosis previa de PBF509
-2**	20 mg Q2W	-200%	40 mg BID	0%
-1**	60 mg Q2W	-233%	40 mg, dos veces al día	-100%
1	200 mg Q2W	(dosis inicial)	80 mg, dos veces al día	(dosis inicial)
2	200 mg Q2W	0%	160 mg, dos veces al día	100%
3	600 mg Q2W	200%	160 mg, dos veces al día	0%
4	1200 mg Q2W	100%	160 mg, dos veces al día	0%
5	2400 mg Q2W	100%	160 mg, dos veces al día	0%
6	2400 mg Q2W	100%	320 mg, dos veces al día	100%

Nivel de dosis	Dosis propuesta de 373.A*	Incremento desde dosis previa de 373.A	Dosis propuesta de PBF509*	Incremento desde dosis previa de PBF509
7	2400 mg Q2W		480 mg, dos veces al día	
8	2400 mg Q2W		620 mg, dos veces al día	
9	3600 mg Q2W		320 mg, dos veces al día	
10	3600 mg Q2W		480 mg, dos veces al día	
11	3600 mg Q2W		620 mg, dos veces al día	

* Es posible agregar niveles de dosis adicionales y/o intermedios durante el transcurso del estudio. Se pueden agregar cohortes en cualquier nivel de dosis por debajo del MTD para comprender mejor la seguridad, PK o PD.

** Los niveles de dosis -1 y -2 representan dosis de tratamiento para pacientes que requieren una reducción de la dosis desde el nivel de dosis inicial. No se permite ninguna reducción de dosis por debajo del nivel de dosis -2 para este estudio.

Tabla 24. Niveles de dosis provisionales para 373.A en combinación con BAP049-Clon-E

Nivel de dosis	Dosis propuesta de 373.A*	Incremento desde dosis previa de 373.A	Dosis Propuesta de BAP049-Clon-E	Incremento desde dosis previa de BAP049-Clon-E
-2**	20 mg Q2W	-200%	400 mg Q4w	0%
-1**	60 mg Q2W	-233%	400 mg Q4w	0%

Nivel de dosis	**Dosis propuesta de 373.A***	**Incremento desde dosis previa de 373.A**	**Dosis Propuesta de BAP049-Clon-E**	**Incremento desde dosis previa de BAP049-Clon-E**
1	200 mg Q2W	(dosis inicial)	400 mg Q4w	(dosis inicial)
2	600 mg Q2W	200%	400 mg Q4w	0%
3	1200 mg Q2W	100%	400 mg Q4w	0%
4	2400 mg Q2W	100%	400 mg Q4w	0%
5	3600 mg Q2W	50%	400 mg Q4W	0%

* Es posible agregar niveles de dosis adicionales y/o intermedios durante el transcurso del estudio. Se pueden agregar cohortes en cualquier nivel de dosis por debajo del MTD para comprender mejor la seguridad, PK o PD.

** Los niveles de dosis -1 y -2 representan dosis de tratamiento para pacientes que requieren una reducción de la dosis desde el nivel de dosis inicial. No se permite ninguna reducción de dosis por debajo del nivel de dosis -2 para este estudio.

Tabla 25. Niveles de dosis provisionales para PBF509 en combinación con 373.A y BAP049-Clon-E

Nivel de dosis	**Dosis propuesta de 373.A***	**Incremento desde dosis previa de 373.A**	**Dosis Propuesta de BAP049-Clon-E**	**Incremento desde dosis previa de BAP049-Clon-E**	**Dosis propuesta de PBF509***	**Incremento desde dosis previa de PBF509**
-2**	20 mg Q2W	-200%	400 mg Q4W	0%	40 mg, dos veces al día	0%

Nivel de dosis	**Dosis propuesta de 373.A***	**Incremento desde dosis previa de 373.A**	**Dosis Propuesta de BAP049-Clon-E**	**Incremento desde dosis previa de BAP049-Clon-E**	**Dosis propuesta de PBF509***	**Incremento desde dosis previa de PBF509**
-1**	60 mg Q2W	-233%	400 mg Q4W	0%	40 mg, dos veces al día	-100%
1	200 mg Q2W	(dosis inicial)	400 mg Q4W	(dosis inicial)	80 mg, dos veces al día	(dosis inicial)
2	200 mg Q2W	0%	400 mg Q4W	0%	160 mg, dos veces al día	100%
3	600 mg Q2W	200%	400 mg Q4W	0%	160 mg, dos veces al día	0%
4	1200 mg Q2W	100%	400 mg Q4W	0%	160 mg, dos veces al día	0%
5	2400 mg Q2W	100%	400 mg Q4W	0%	160 mg, dos veces al día	0%
6	2400 mg Q2W		400 mg Q4W		320 mg, dos veces al día	
7	2400 mg Q2W		400 mg Q4W		480 mg, dos veces al día	

Nivel de dosis	**Dosis propuesta de 373.A***	**Incremento desde dosis previa de 373.A**	**Dosis Propuesta de BAP049-Clon-E**	**Incremento desde dosis previa de BAP049-Clon-E**	**Dosis propuesta de PBF509***	**Incremento desde dosis previa de PBF509**
8	2400 mg Q2W		400 mg Q4W		620 mg, dos veces al día	
9	3600 mg Q2W		400 mg Q4W		320 mg, dos veces al día	
10	3600 mg Q2W		400 mg Q4W		480 mg, dos veces al día	
11	3600 mg Q2W		400 mg Q4W		620 mg, dos veces al día	

* Es posible agregar niveles de dosis adicionales y/o intermedios durante el transcurso del estudio. Se pueden agregar cohortes en cualquier nivel de dosis por debajo del MTD para comprender mejor la seguridad, PK o PD.

** Los niveles de dosis -1 y -2 representan dosis de tratamiento para pacientes que requieren una reducción de la dosis desde el nivel de dosis inicial. No se permite ninguna reducción de dosis por debajo del nivel de dosis -2 para este estudio.

Ejemplo 8. Análisis de la estructura cristalina

Clonación

El fragmento Fab de 350.A2 se generó por la modificación de un codón de parada entre los dos residuos de prolina por encima de la región bisagra del núcleo de la cadena pesada del anticuerpo 350.A2. 350.A2 Fab comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 331 y una cadena ligera que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. La CD73 ECD con his-tag (SEQ ID NO: 171) era clonado en el vector pRS5a.

Expresión y purificación

Se transfectaron células Expi293F a una proporción 1: 1 a CD73 ECD y cinco días después de la transfección las células 350.A2 se sedimentaron a 2000 rpm. Durante este tiempo, el complejo Fab: CD73 fue secretado en el sobrenadante. El sobrenadante se filtró a través de un filtro de 0,2 micras SteriFlip. Los restos de células que se sedimentaron se descartaron. El complejo Fab-ECD se purificó utilizando una columna de proteína L seguido por una columna Mono Q. Después de la elución de una columna MonoQ, el complejo (capturado en el flujo a través) fue re-purificado usando una columna de proteína L. La muestra purificada se dializó frente a Tris 10 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM y se analizó por SEC-MALS para la pureza. Se concentró posteriormente a 9 mg / ml.

Cristalización, criopreservación y recolección de datos

El complejo 350.A2 Fab-CD73 se cristalizó usando el método de gota colgante. Antes de la creación de bandejas de cristalización, el complejo purificado se centrifugó a 14.000 rpm durante 10 minutos para eliminar la proteína agregada y los desechos. Después de esto, 1,0 µl de complejo a 9 mg / ml se mezclaron con 1,0 µl de precipitante de proteínas que consiste en $Li_2SO_4$0,2 M, $NaH_2PO_4$1,2 M, K_2HPO_4 0,8 M, glicina 0,1 M, pH 10,5, y luego suspendido sobre un pozo de 300 µl de precipitante de proteínas. Los cristales crecieron en aproximadamente 3-4 días. Los cristales se recogieron y luego fueron crioconservados utilizando una solución de precipitante de proteínas en combinación con 25% (v: v) de glicerol. Se recogieron los datos de difracción de rayos X en la fuente de luz avanzada, la línea de luz 5.0.1. Los datos de difracción se podían utilizar a aproximadamente 2,85 Angstroms.

Solución de la estructura y refinamiento

La estructura de 350.A2 fue modelada usando el fragmento Fab de AL-57 (RCSB código adhesión 3HI5) como plantilla usando la suite de modelado MOE. La co-estructura se resolvió usando el programa PHASER y la estructura dimérica de CD73 humano glicosilada (RCSB 4H1S) y el modelo de homología Fab como modelos de búsqueda. Brevemente, la estructura dimérica de CD73 humano se usó como la primera modelo de

búsqueda, la localización de la posición de dos dímeros de CD73 humano en la unidad asimétrica. Esta estructura inicial se refinó usando Phenix-Refinar. Posteriormente, se utilizaron los modelos de homología de la cadena pesada y ligera como modelos de búsqueda separados, localizando de este modo la posición de los dos Fab en relación con los dos dímeros de CD73 humano. La estructura completa se perfeccionó a la convergencia a través de múltiples rondas de refinamiento y del espacio real de reconstrucción. El factor R- final y el factor R libre eran 22,78% y 27,12%, respectivamente. Los mapas de densidad electrónica revelan que cada monómero CD73 está glicosilado en asparagina-311. Sin embargo, esta glicosilación es heterogenica y por lo tanto no es posible determinar la estructura química exacta del evento de glicosilación. Debido a esto, la glicosilación no está incluida en el modelo estructural.

La estructura del co-cristal 350.A2 Fab-CD73 revela las interacciones del anticuerpo con CD73. Estas interacciones se pueden dividir en las interacciones entálpicas directas, tales como enlaces de hidrógeno o interacciones electrostáticas, y Van der Waal y las interacciones hidrofóbicas que son accionados por complementariedad de forma entre el anticuerpo y CD73.

Las interacciones entálpicas clave VDW/hidrofóbicas identificadas por la estructura co-cristalina son como sigue. Las siguientes interacciones se producen entre la cadena pesada Fab y CD73. Los residuos de la cadena pesada de Fab se numeran de acuerdo con la numeración de Kabat y destacaron en las Figs. 26C y 26D (negrita, cursiva y de un solo subrayado). Los residuos de CD73 se numeran de acuerdo con la SEQ ID NO: 105 y destacaron en las Figs. 26ª y 26B (en negrita, cursiva y de un solo subrayado).

- R54 de la cadena pesada Fab se coloca para interacciones electrostáticas con los carbonilos de la cadena principal de Y110 y K136 en CD73.
- R31 de la cadena pesada Fab se coloca para interacciones electrostáticas con los carbonilos de la cadena principal de L132 y L 157 de CD73.
- El carbonilo de la cadena central de S99, carbonilo de la cadena central R31, y la cadena lateral E95 de la cadena pesada Fab están posicionados para una interacción electrostática con la cadena lateral de K162 de CD73.
- La cadena lateral E98 de la cadena pesada Fab está posicionada para enlaces de hidrógeno con la cadena lateral de S155 en CD73.

- Complementariedad de forma e interacciones de Van der Waal entre los aminoácidos 33, 50, 52, 56, 97, 98, 100, y 100ª de la cadena pesada Fab y los aminoácidos 155-170 de CD73.
- Complementariedad de forma y de Van der Waal entre los aminoácidos 30-31 de la cadena pesada Fab y los aminoácidos 136-138 de CD73.

Las siguientes interacciones se producen entre la cadena ligera Fab y CD73. Los residuos de cadena ligera Fab se numeran de acuerdo con la numeración de Kabat y destacaron en las Figs. 26G y 26H (negrita, cursiva y de un solo subrayado). Los residuos de CD73 se numeran de acuerdo con la SEQ ID NO: 105 y destacaron en las Figs. 26E y 26F (negrita, cursiva y de un solo subrayado).

- La cadena lateral W32 de la cadena ligera Fab está posicionada para enlaces de hidrógeno con la cadena lateral T209 de CD73.
- Complementariedad de forma e interacciones de Van der Waal entre los aminoácidos 30 y 32 de la cadena ligera Fab y aminoácidos 209-210 de CD73.

Ejemplo 9. Mapeo de epítopos usando etiqueta de masas en tándem (TMT) para el etiquetado de isótopos

Las comparaciones de anticuerpo utilizando TMT para la codificación de isótopos reactivos se llevaron a cabo principalmente como se describe en John D. *et al.*, *Analytical Chemistry* 2015 87 (15), desde 7540 hasta 7544, incorporado aquí por referencia en su totalidad.

Métodos

Etiquetado TMT

Los anticuerpos en DPBS tenían las siguientes concentraciones y se usaron sin posterior procesamiento: 374 (1,37 mg / ml), 377.B (2,25 mg / ml), 379.B (2,82 mg / ml), 373 (1 mg / ml), y 350 (1 mg / ml). CD73 (R & D Systems, Cat # 5795-EN) era tampón intercambiado en tampón de 100 mM de bicarbonato de trietilamonio (TEAB), pH 8 y se concentró a 5 mg / ml para eliminar la amina libre en el material y la condición muestra recibida para el etiquetado TMT usando 10 kDa corte de peso micro-concentradores moleculares (Millipore Amicon Ultra). Complejos antígeno / anticuerpo (/ anti-CD73 complejos de mAb CD73) se

prepararon mediante la combinación de 10 µg de CD73 con 12,8 µg de mAb (cantidades equinormal 2:1 o relación molar de CD73: mAb o 1:1 por equivalentes de sitio de unión) a aproximadamente 2 concentración µM con respecto a CD73 en mM TEAB 100, 8 tampón de pH y el equilibrio durante 30 min a temperatura ambiente. El marcaje se realizó mediante la adición de 5 µl de reactivo TMT mM 35. Un único control CD73 fue preparado para etiquetado en una forma similar. El tiempo de etiquetado fue 30s y 300s, respectivamente, después de lo cual las reacciones de marcaje se extinguieron por adición de solución de hidroxilamina 50 µl de 5%. Todas las reacciones se prepararon por duplicado.

Digestión

Las muestras se combinaron 15 min después de la extinción de la hidroxilamina en un spin-concentrador y el volumen total se redujo a ~30 µL. Esto fue seguido por la desglicosilación con PNGasa F y reducción/desanturalización SDS PAGE por métodos estándar.

Las bandas que contienen CD73 se escindieron del gel para digestión en gel. El procesamiento del gel siguió procedimientos estándar para la decoloración, reducción, alquilación, y la deshidratación. Para acondicionado antes de la digestión de elastasa, piezas de gel deshidratados se rehidrataron con 50 mM de tampón Tris pH 8, mientras que para la digestión pepsina, se utilizó ácido fórmico 1% en la última etapa de rehidratación antes de la deshidratación completa en vacío.

Las muestras digeridas en elastasa se rehidrataron durante 1 h en hielo mediante la adición de 25 µl de 12,5 ng / µl de elastasa en 50 mM Tris pH 8. Las muestras digeridas de pepsina se rehidrataron durante 1 h en hielo mediante la adición de 25 µl de 10 ng / µl de pepsina en ácido fórmico al 1%.

Después de la rehidratación con enzimas, solución de enzima en exceso se desechó y se añadió 50 µl del respectivo tampón de digestión antes de digerir durante 4 horas a 37 ° C. Después de la digestión, la recuperación de péptido siguió la metodología de la digestión de nuevo estándar en-gel.

LCMSMS

Se realizó LCMSMS utilizando un espectrómetro de masas Orbitrap Lumos (Thermo Scientific, Waltham, MA) acoplado a un sistema de cromatografía de 1200 Easy-nLC (Thermo Scientific, Waltham, MA). La columna de separación era un capilar de 75 m con punta tirado lleno de 15 cm de Reprosil-Pur 120 C18 AQ 3 m (nº de catálogo r13.aq). Se eluyeron fragmentos proteolíticos usando un gradiente segmentado 0-35% de B en 120 min, 35-63% de B en 30 min, 63-100% de B en 5 min, 100% de retención de B durante 5 min, 100-0% de B en 2 min, 0% de retención B durante 2 min a un caudal de 500 nl / min usando tampones de elución A = 0,1% de agua ácido fórmico y B = 0,1% de ácido fórmico en 80% -MCN.

El método de adquisición de datos utiliza los parámetros del método por defecto del fabricante para un experimento de TMT con detección MSMS.

Reducción y análisis de datos

Se registraron los datos primarios en contra de la secuencia de la proteína CD73 utilizando MASCOT 2.5.1 (MatrixScience, UK) utilizando MASCOT Daemon (MatrixScienc, Reino Unido) y ExtractMSn (Thermo Scientific, Waltham, MA) para la conversión y la fusión de los archivos primarios de elastasa y pepsina a las listas de pico .mgf . Para la cuantificación se utilizó el método por defecto TMT10plex construido en MASCOT. Resultados de la búsqueda incluyendo las intensidades de iones informadores TMT se exportaron como .csv y más refinada / curada para eliminar los valores atípicos antes de calcular la intensidad se pesaron intensidades promedio de iones reporteros de los péptidos partidos espectrales (PSM) para un residuo de lisina dado de la secuencia primaria usando Microsoft Excel. Sólo PSMs de péptidos que contienen un único residuo de lisina se utilizaron en el análisis para evitar la ambigüedad en el sitio de etiquetado.

Resultados

La intensidad pesada de CD73 reportero normalizada relaciones de intensidad de iones que abarcan los residuos de lisina observables de la secuencia primaria se representan gráficamente como la diferencia entre la proporción de CD73 / complejo mAb anti-CD73 y CD73 (1 por definición de normalización). Representando gráficamente la relación de esta manera permite la evaluación directa de los cambios en las tasas de etiquetado que se producen como resultado de la formación de complejos. Las diferencias negativas son

indicativos de etiquetado reducida en los complejos anticuerpo / antígeno y se interpretan de manera similar a los datos HDX como protección. La expectativa es que los efectos protectores más fuertes son un reflejo de la protección de la superficie de la proteína del antígeno a partir del reactivo por el anticuerpo. Además de la protección directa en la interfaz proteína-proteína, cambios en otros lugares no son inesperados como el pliegue de proteínas en su conjunto y el conjunto conformacional en total puede ser perturbado por la formación de complejos. A pesar de las complejidades, esto facilita la interpretación de los eventos moleculares en una escala absoluta. Es probable que los anticuerpos que muestran efectos globales (perfiles de etiquetado) similares a la formación de complejos tendrán epítopos similares y ejercer su función efectora por mecanismos moleculares similares. Todos los residuos que se muestran en este ejemplo se numeran de acuerdo con la SEQ ID NO: 105.

Las Fig. 27ª y 27B muestran la diferencia de los coeficientes para 29 de las 35 lisinas en la secuencia primaria de CD73 como se observa en el etiquetado 30s. Protección en lisinas K162, K206 y K214 (Fig. 27ª) se correlaciona bien con la interpretación HDX antes del epítopo de 373 (Ejemplo 2). Específicamente, el estudio asignado residuos HDX 158-172 (YLPYKVLPVGDEVVG, SEQ ID NO: 108, Bucle A), que abarcan K162; y los residuos 206 a 215 (KLKTLNVNKI, SEQ ID NO: 109, Bucle B), que abarcan K206 y K214, como parte del epítopo de 373. Protección en lisinas K285 y K291 (Fig. 27B) es coherente con la protección de menores observada en los datos HDX anterior en el área alrededor de residuo 300 (Fig. 14 y en el Ejemplo 2). K262 y K274 están situados en los lados opuestos del dominio N-terminal con respecto al epítopo (K162, K206, y K214) y el aumento en el etiquetado en estos dos residuos (Fig. 27ª) pueden reflejar la “desestabilización” en esa región como consecuencia de la participación mAb. K136 es espacialmente cercano a K162, pero situado más al centro del dímero. La protección en K136 para los anticuerpos 374, 377, 379, y 373 (Fig. 27ª) es consistente con el modo de unión bidentado descrito para 373 en el Ejemplo 2. Estos datos sugieren que los anticuerpos 374, 377, 379, y 373 pueden formar un grupo muy homogéneo. K341 está situado en la interfaz del dominio N / C-terminal y cerca de la interfaz del dímero.

Las Fig. 28ª y 28B muestran la diferencia de los coeficientes para 29 de los 35 lisinas en la secuencia primaria de CD73 como se observa en el etiquetado 300s. La protección en el

K162 ya no es observable para mAb 374, 377, 379, y 373, mientras que la protección sigue siendo fuerte para 350. Por el contrario, la protección al K206 y K214 no se ha modificado. Esto proporciona evidencia adicional de la naturaleza altamente homóloga de anticuerpos 374, 377, 379, y 373 como se evaluó por sus patrones de etiquetado espacio-temporales.

Resulta notable que, para todos estos anticuerpos, la protección a K206 es comparable a la protección en K214 (Figs. 27ª y 28ª).

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todas las publicaciones, patentes, y números de Acceso mencionados en la presente se incorporan como referencia en su totalidad como si cada publicación o patente individual fuera específica e individualmente indicada como incorporada como referencia.

EQUIVALENTES

Mientras se han discutido modalidades específicas de la invención en cuestión, la especificación anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de esta especificación y las reivindicaciones a continuación. El alcance completo de la invención debe ser determinado con referencia a las reivindicaciones, junto con su alcance completo de equivalentes, y la especificación, junto con tales variaciones.

FIG. 1

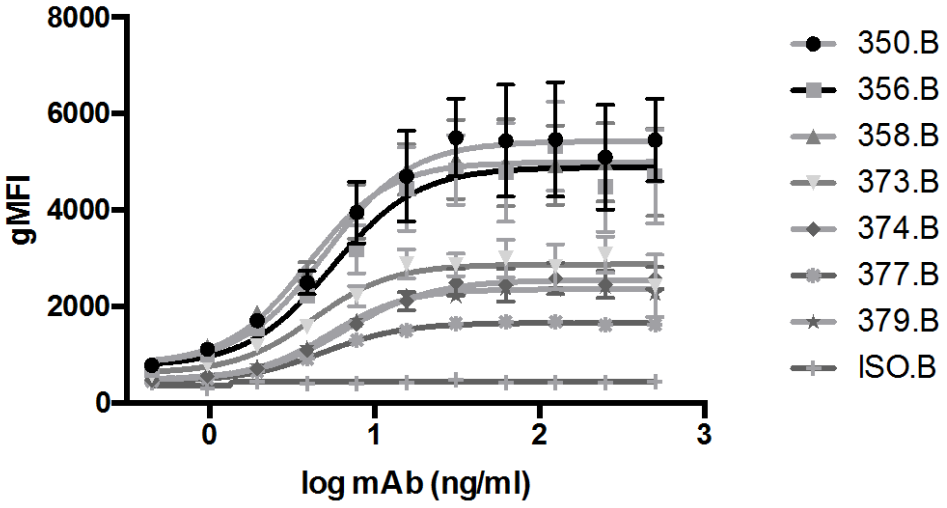

8000
6000
4000
2000
0
gMFI
0
1
2
3
log mAb (ng/ml)
350.B
356.B
358.B
373.B
374.B
377.B
379.B
ISO.B

FIG. 2A

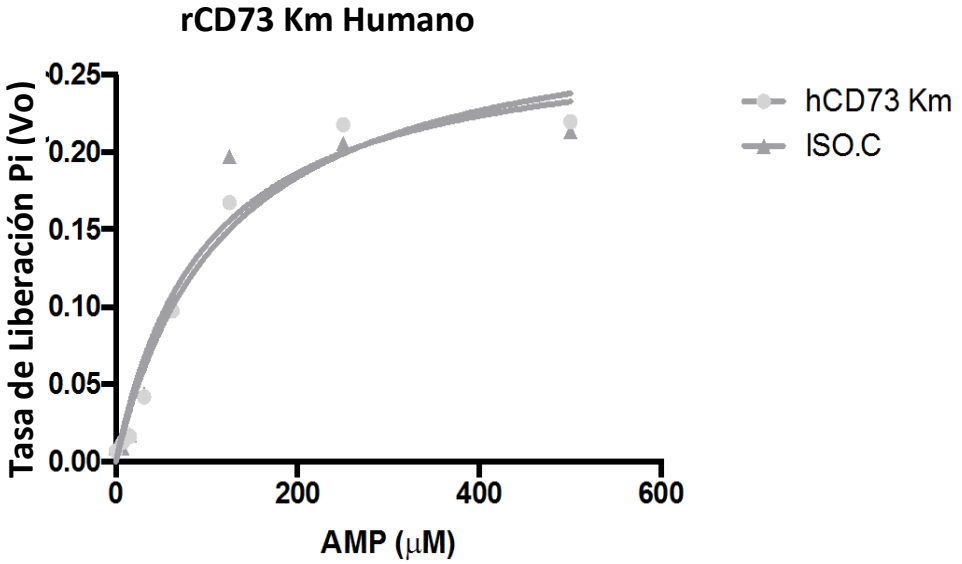

rCD73 Km Humano
Tasa de Liberación Pi (Vo)
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0
200
400
600
AMP (μM)
hCD73 Km
ISO.C

FIG. 2B

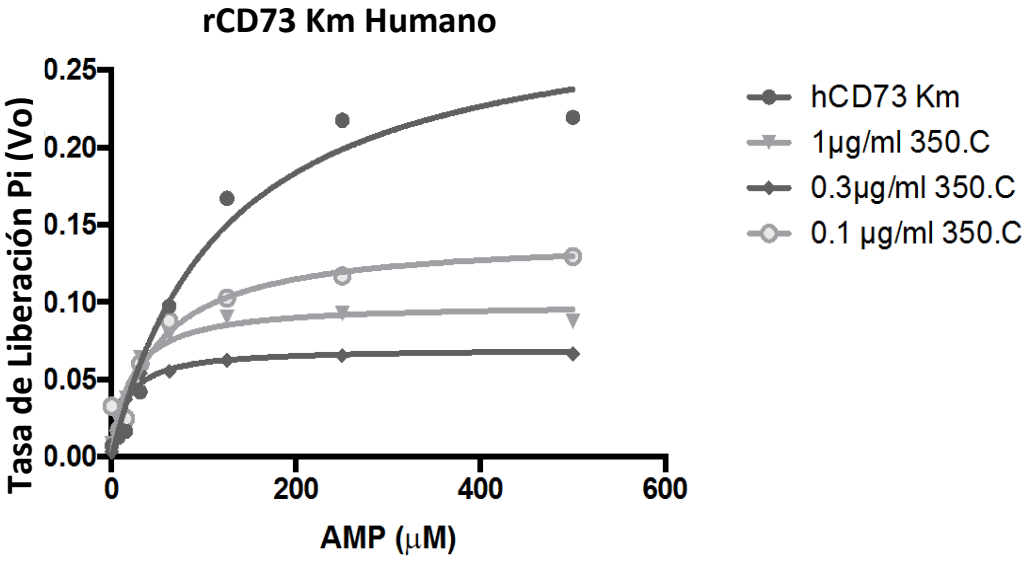

rCD73 Km Humano
Tasa de Liberación Pi (Vo)
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0
200
400
600
AMP (μM)
hCD73 Km
1μg/ml 350.C
0.3μg/ml 350.C
0.1 μg/ml 350.C

FIG. 3A

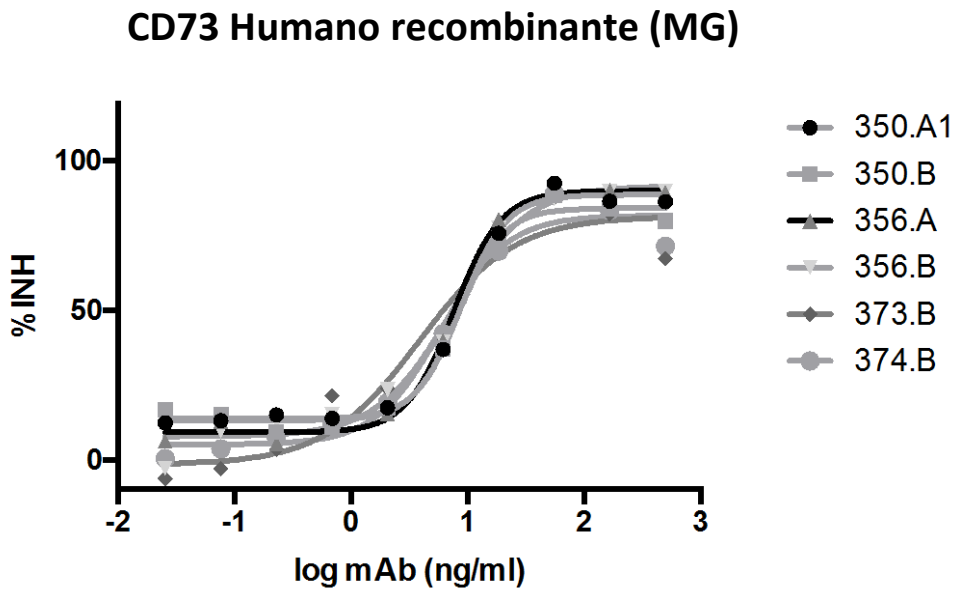

CD73 Humano recombinante (MG)
% INH
100
50
0
-2
-1
0
1
2
3
log mAb (ng/ml)
350.A1
350.B
356.A
356.B
373.B
374.B

FIG. 3B

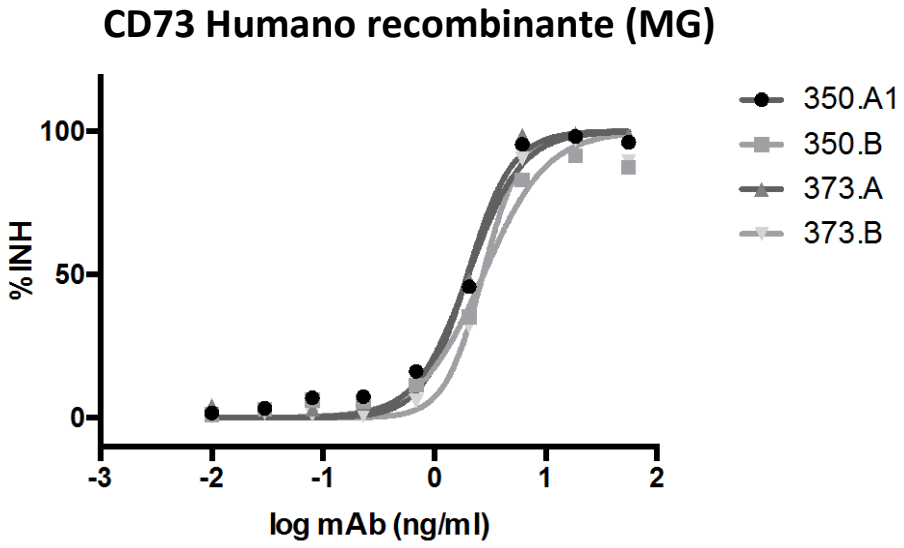

CD73 Humano recombinante (MG)
% INH
100
50
0
-3
-2
-1
0
1
2
log mAb (ng/ml)
350.A1
350.B
373.A
373.B

FIG. 3C

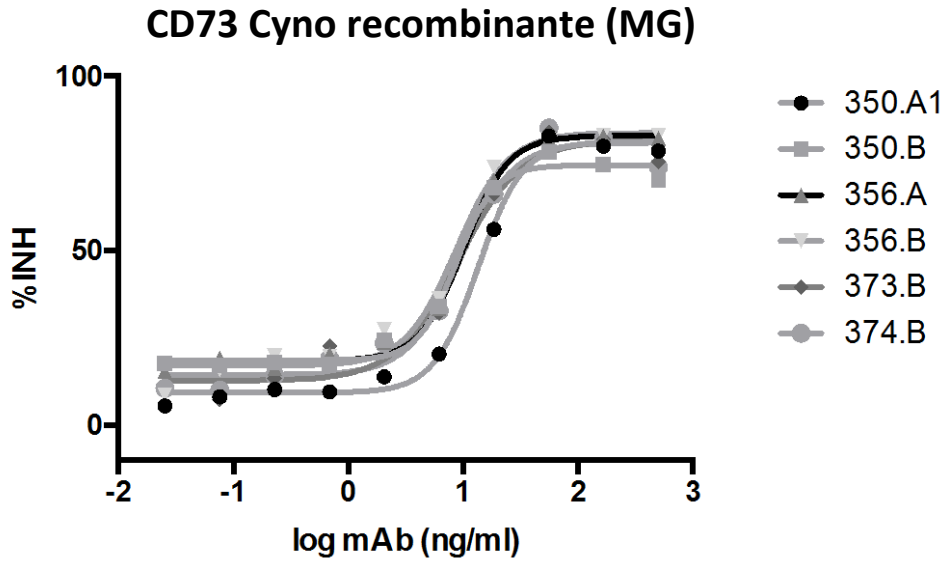

CD73 Cyno recombinante (MG)
100
50
0
% INH
-2
-1
0
1
2
3
log mAb (ng/ml)
350.A1
350.B
356.A
356.B
373.B
374.B

FIG. 4

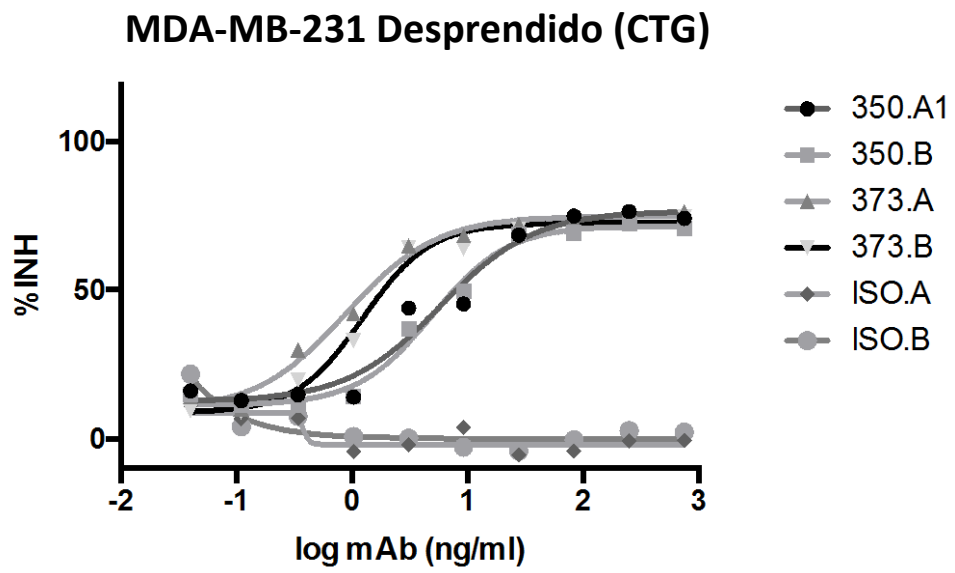

MDA-MB-231 Desprendido (CTG)
% INH
100
50
0
-2
-1
0
1
2
3
log mAb (ng/ml)
350.A1
350.B
373.A
373.B
ISO.A
ISO.B

FIG. 5

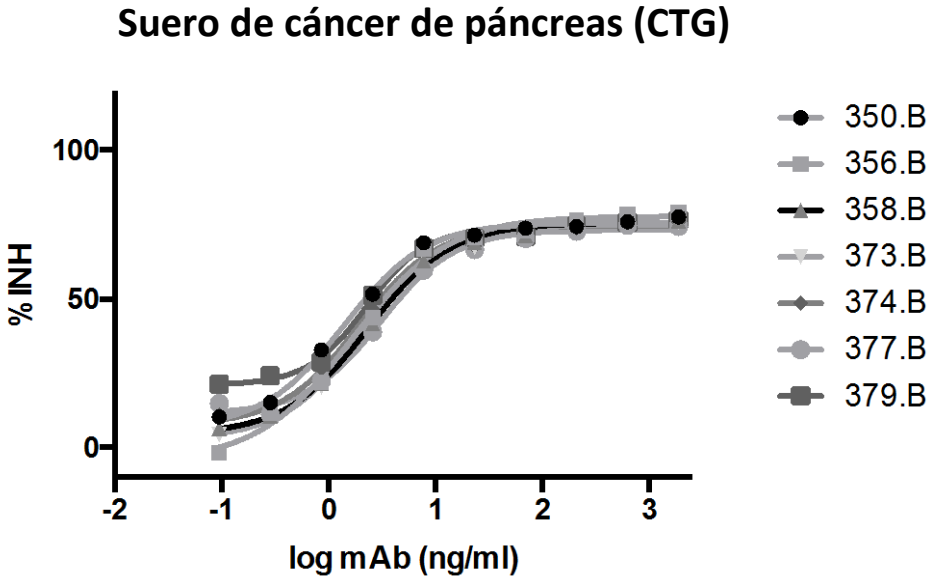

Suero de cáncer de páncreas (CTG)
% INH
100
50
0
-2
-1
0
1
2
3
log mAb (ng/ml)
350.B
356.B
358.B
373.B
374.B
377.B
379.B

FIG. 6

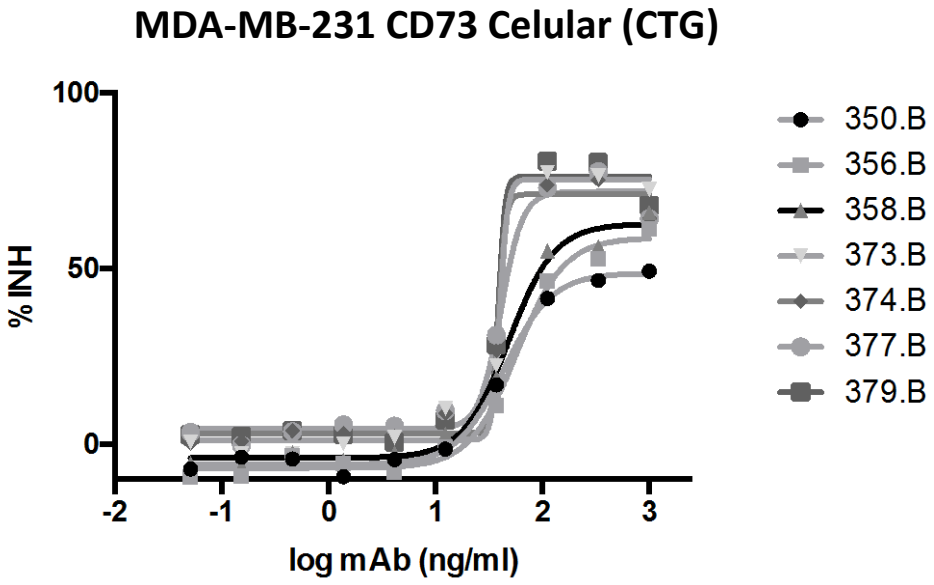

MDA-MB-231 CD73 Celular (CTG)
100
50
0
% INH
-2
-1
0
1
2
3
log mAb (ng/ml)
350.B
356.B
358.B
373.B
374.B
377.B
379.B

FIG. 7A

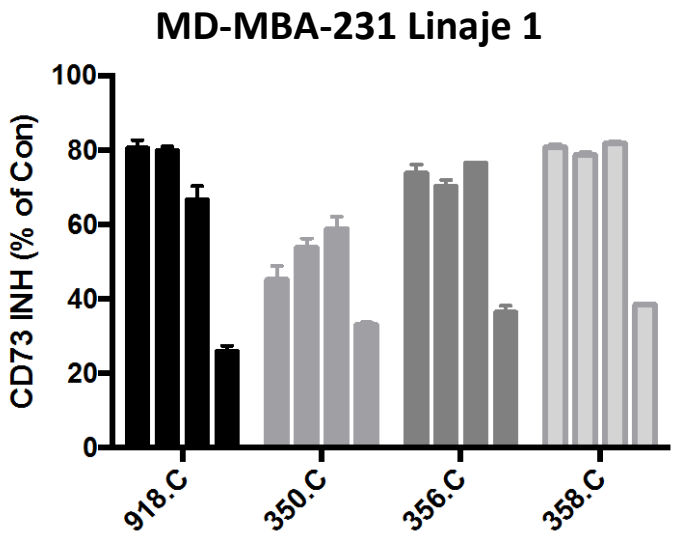

MD-MBA-231 Linaje 1
CD73 INH (% of Con)
100
80
60
40
20
0
918.C
350.C
356.C
358.C

FIG. 7B

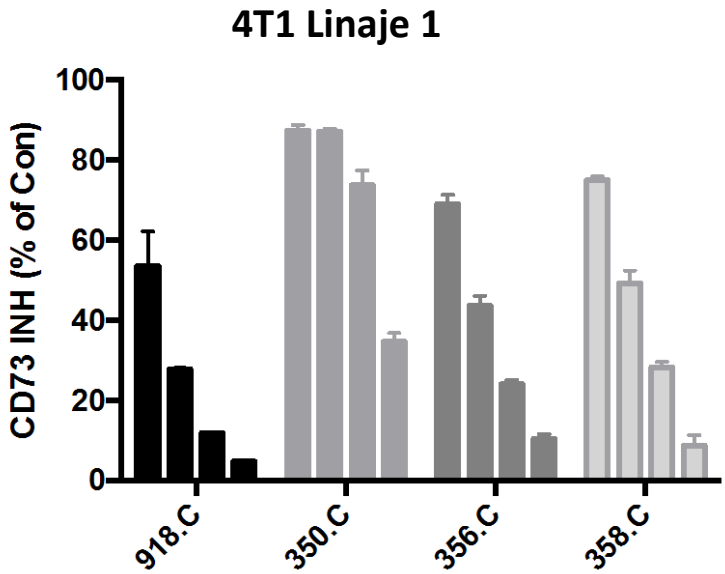

4T1 Linaje 1
CD73 INH (% of Con)
100
80
60
40
20
0
918.C
350.C
356.C
358.C

FIG. 7C

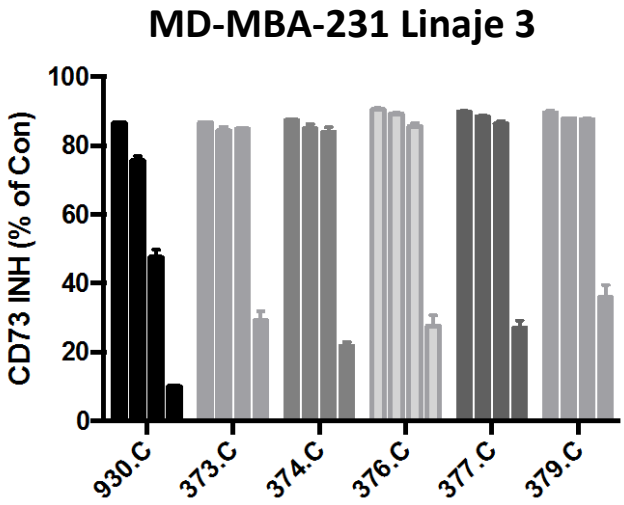

MD-MBA-231 Linaje 3
CD73 INH (% of Con)
100
80
60
40
20
0
930.C
373.C
374.C
376.C
377.C
379.C

FIG. 7D

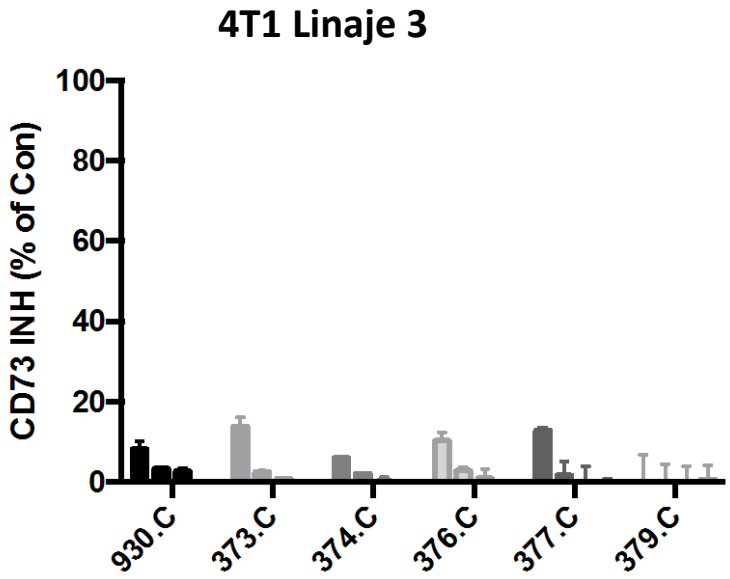

4T1 Linaje 3
CD73 INH (% of Con)
100
80
60
40
20
0
930.C
373.C
374.C
376.C
377.C
379.C

FIG. 8A

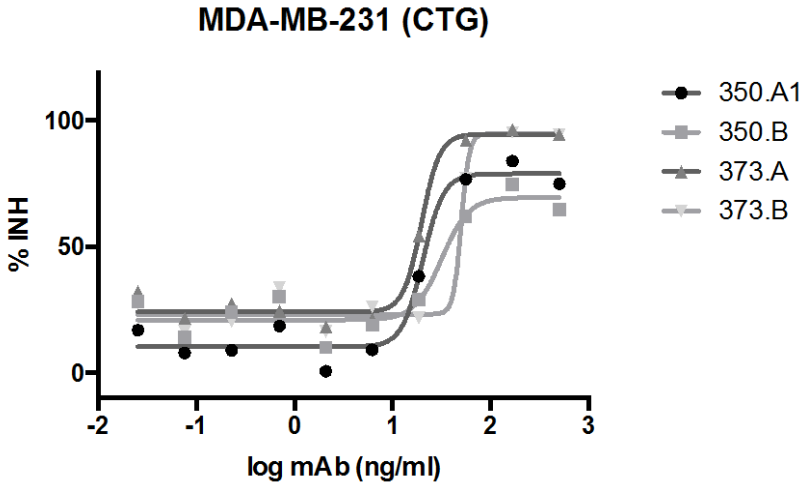

MDA-MB-231 (CTG)
% INH
100
50
0
-2
-1
0
1
2
3
log mAb (ng/ml)
350.A1
350.B
373.A
373.B

FIG. 8B

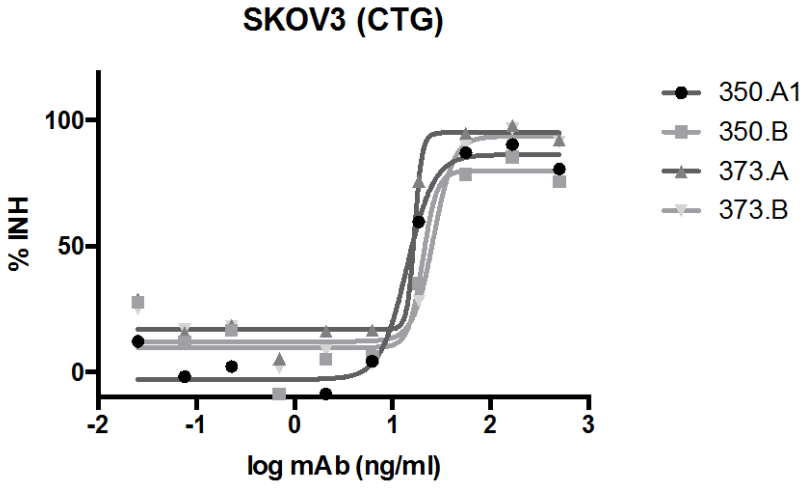

SKOV3 (CTG)
% INH
100
50
0
-2
-1
0
1
2
3
log mAb (ng/ml)
350.A1
350.B
373.A
373.B

FIG. 9A

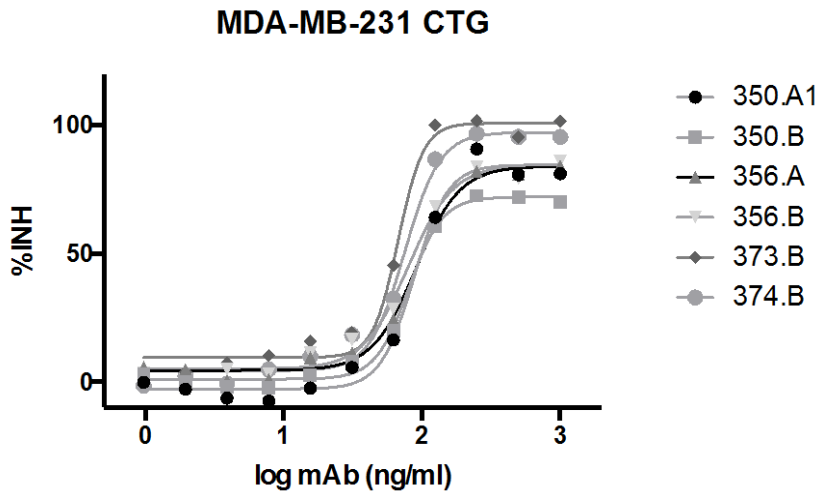

MDA-MB-231 CTG
%INH
100
50
0
0
1
2
3
log mAb (ng/ml)
350.A1
350.B
356.A
356.B
373.B
374.B

FIG. 9B

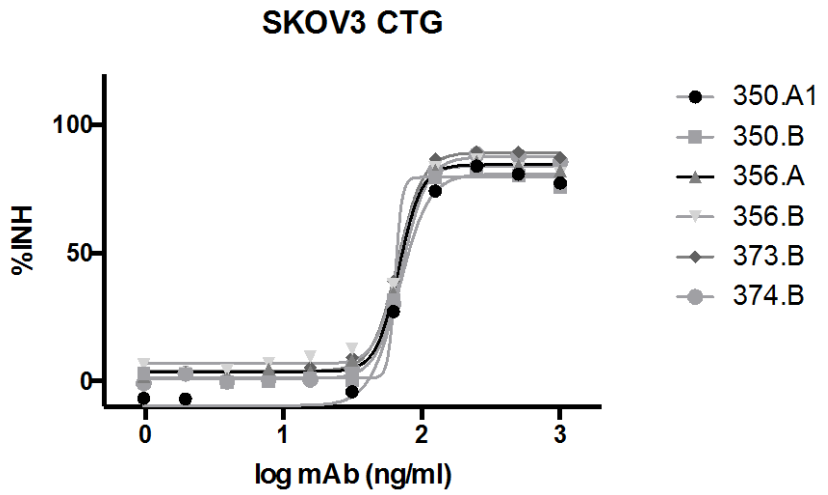

SKOV3 CTG
%INH
100
50
0
0
1
2
3
log mAb (ng/ml)
350.A1
350.B
356.A
356.B
373.B
374.B

FIG. 10

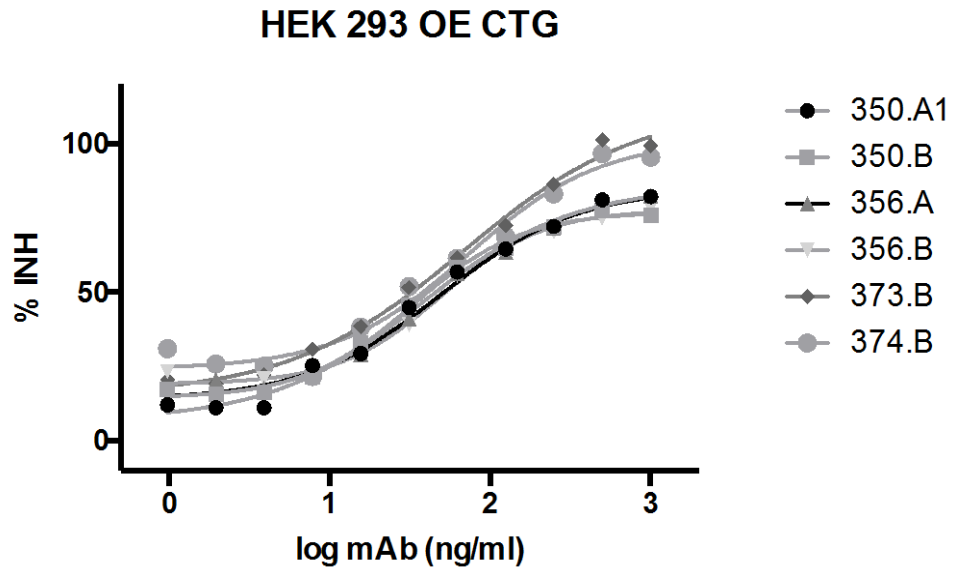

HEK 293 OE CTG
% INH
100
50
0
0
1
2
3
log mAb (ng/ml)
350.A1
350.B
356.A
356.B
373.B
374.B

FIG.11A

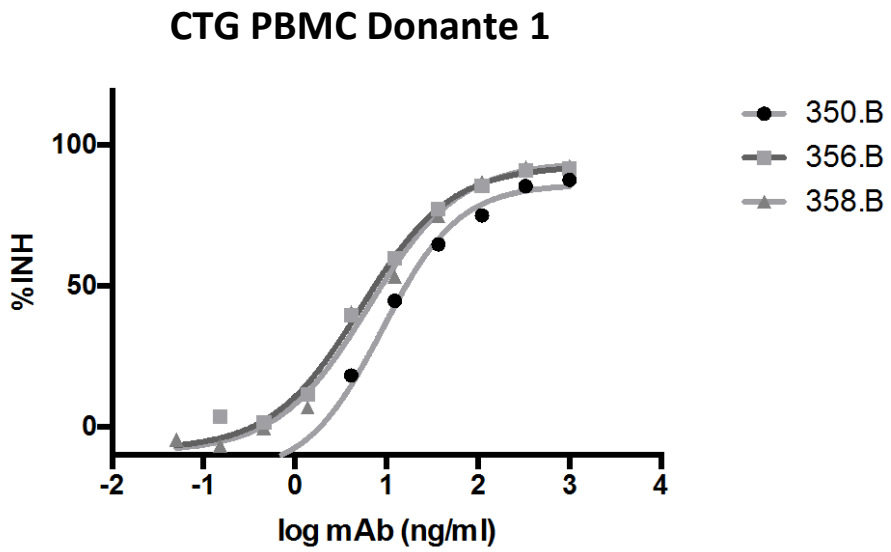


FIG. 11B

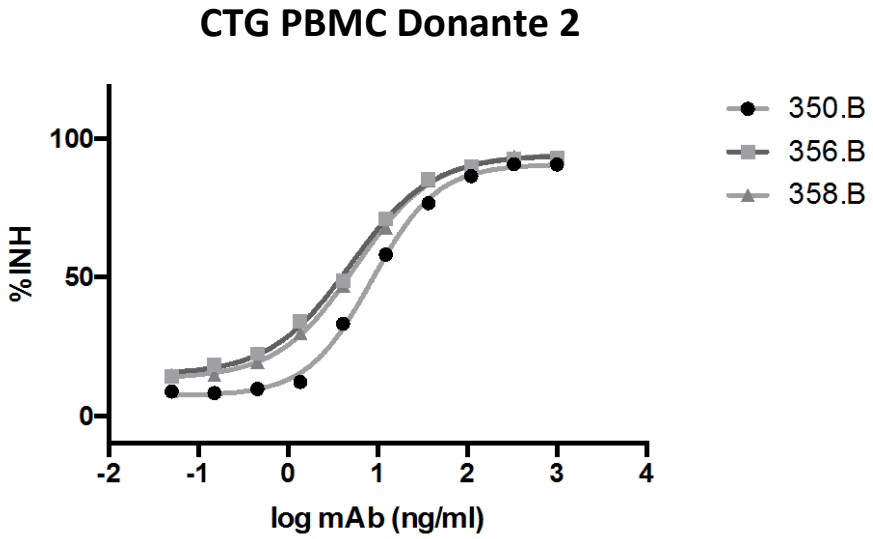


FIG.12A

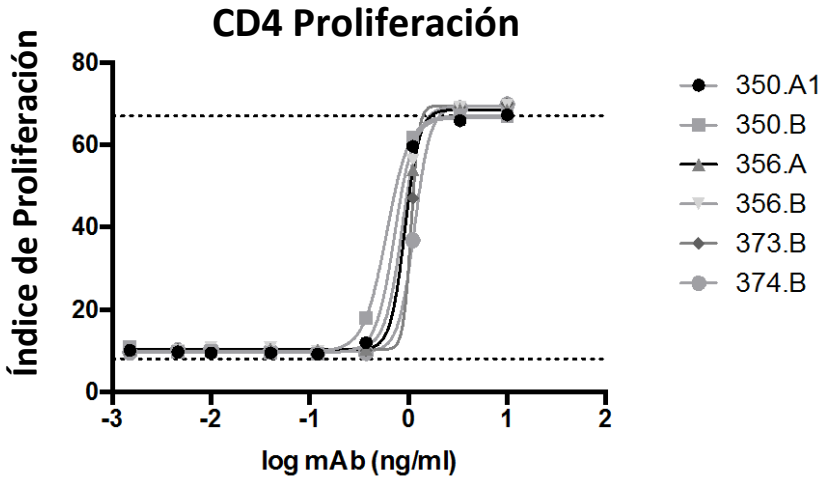


FIG. 12B

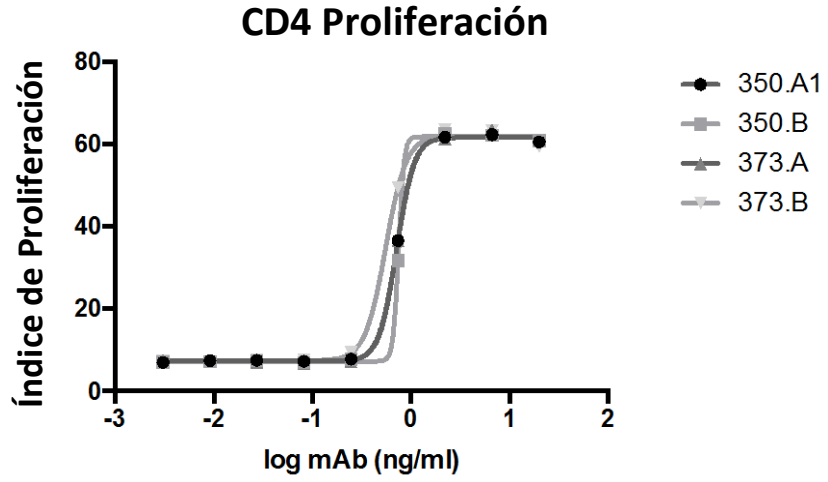


FIG. 13

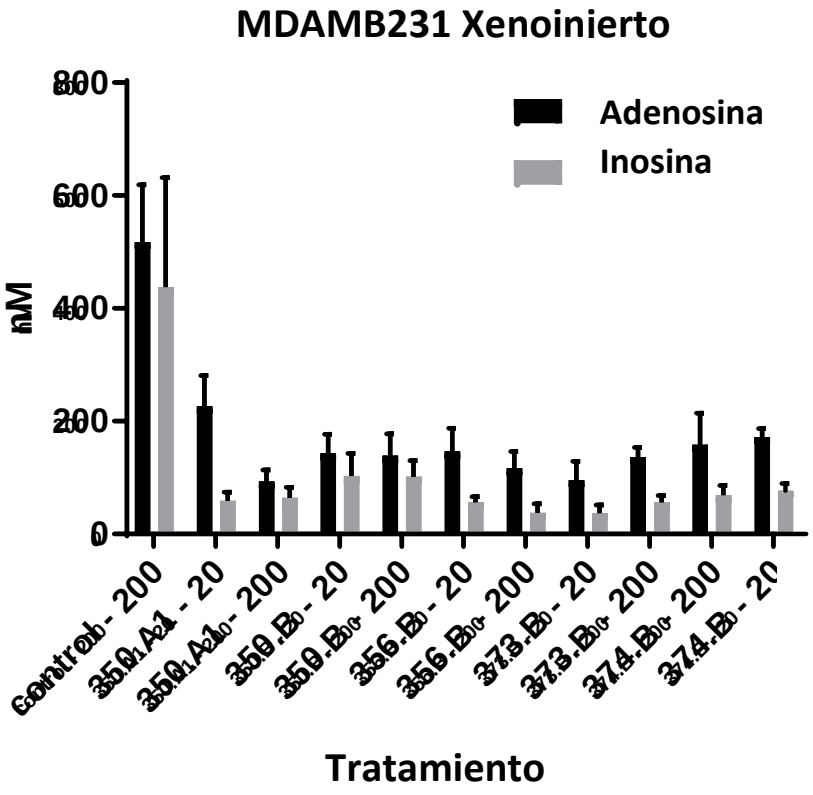

MDAMB231 Xenoinierto
Adenosina
Inosina
nM
800
600
400
200
0
Control - 200
350.A1 - 20
350.A1 - 200
359.B - 20
359.B - 200
356.B - 20
356.B - 200
373.B - 20
373.B - 200
374.B - 20
374.B - 200
Tratamiento

FIG. 14

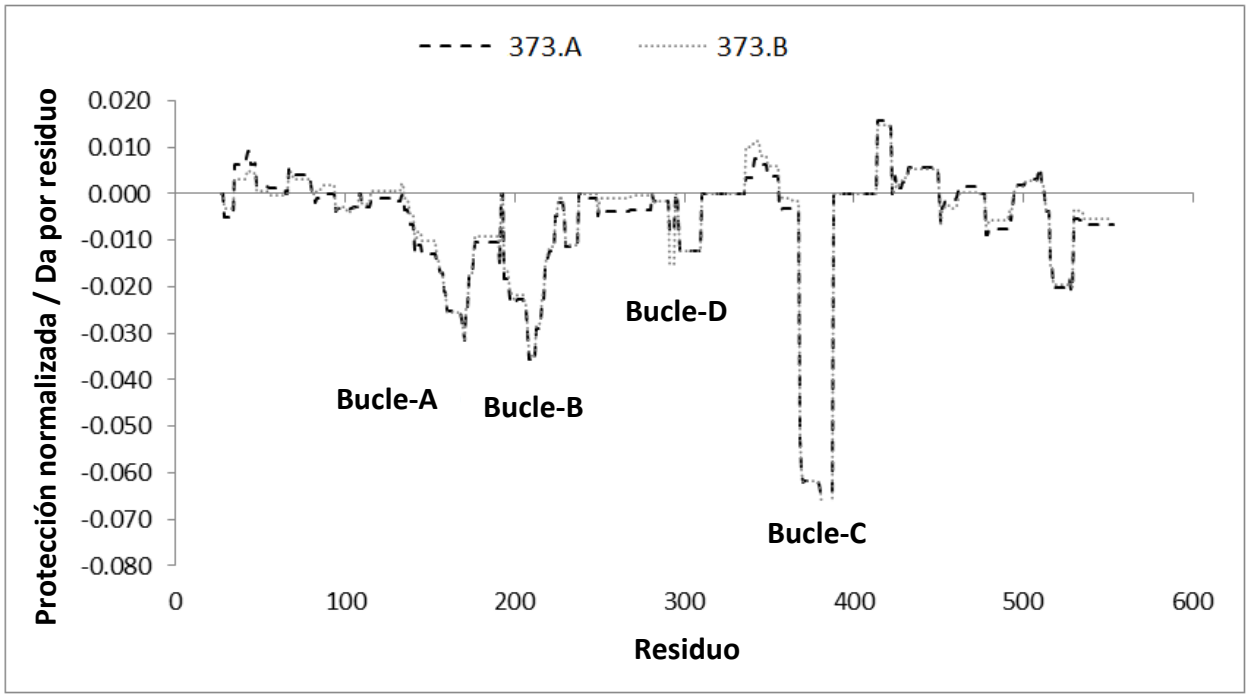

373.A
373.B
Protección normalizada / Da por residuo
0.020
0.010
0.000
-0.010
-0.020
-0.030
-0.040
-0.050
-0.060
-0.070
-0.080
0
100
200
300
400
500
600
Residuo
Bucle-A
Bucle-B
Bucle-C
Bucle-D

FIG. 15

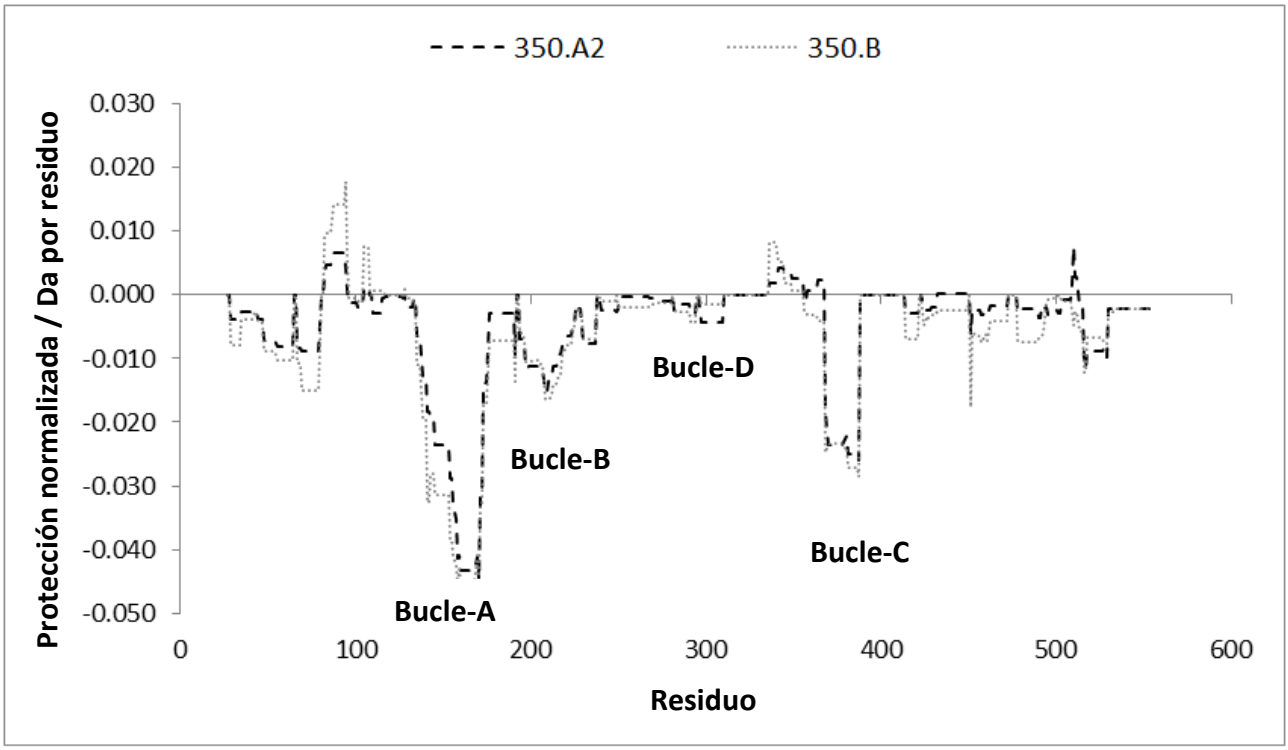

350.A2
350.B
Protección normalizada / Da por residuo
0.030
0.020
0.010
0.000
-0.010
-0.020
-0.030
-0.040
-0.050
0
100
200
300
400
500
600
Residuo
Bucle-A
Bucle-B
Bucle-C
Bucle-D

FIG. 16A

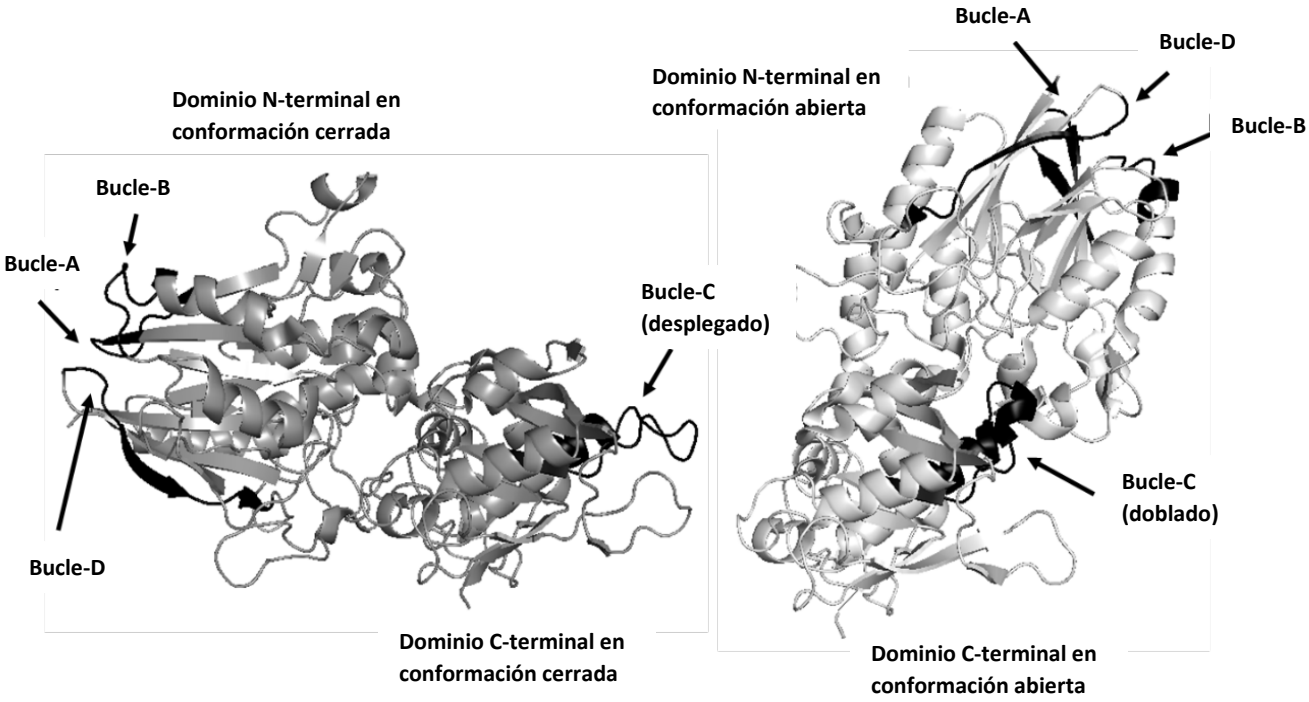

Dominio N-terminal en conformación cerrada
Bucle-B
Bucle-A
Bucle-D
Bucle-C (desplegado)
Dominio C-terminal en conformación cerrada
Bucle-A
Bucle-D
Dominio N-terminal en conformación abierta
Bucle-B
Bucle-C (doblado)
Dominio C-terminal en conformación abierta

FIG. 16B

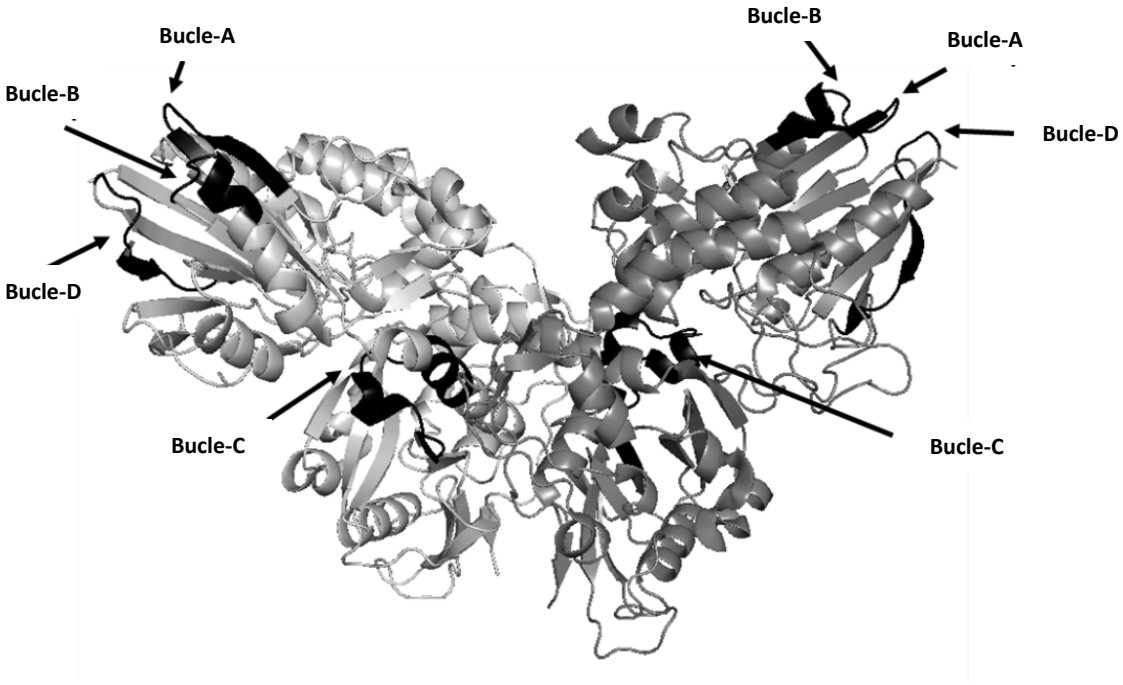


FIG. 17A

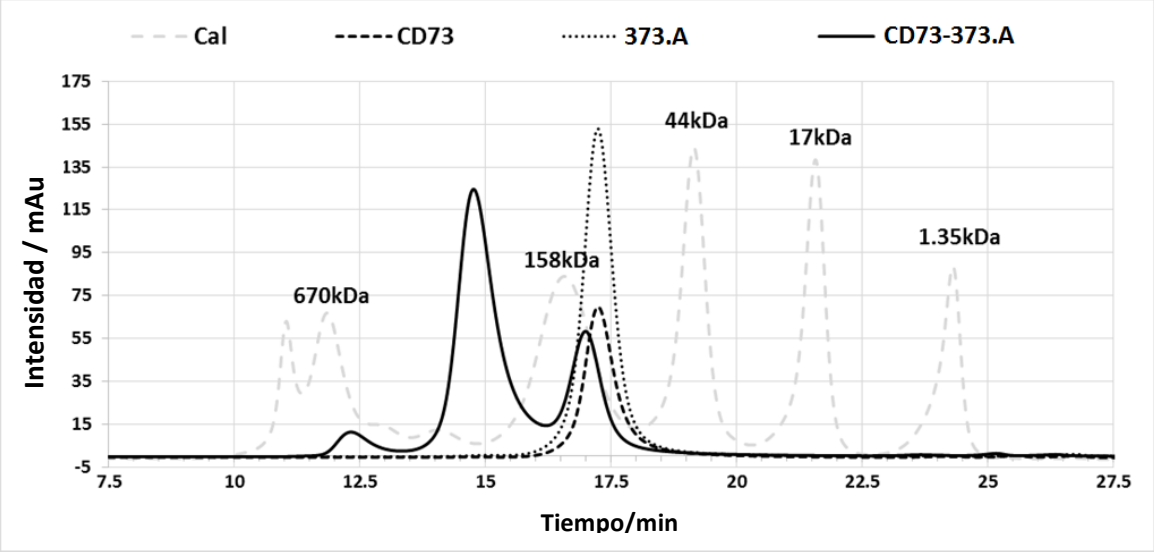


FIG. 17B

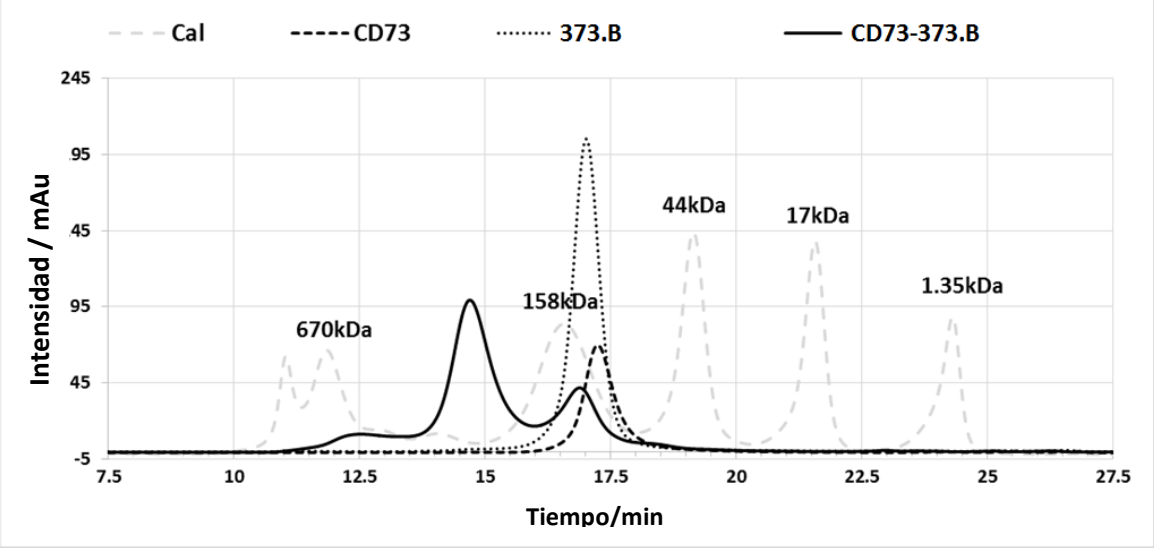


FIG. 18A

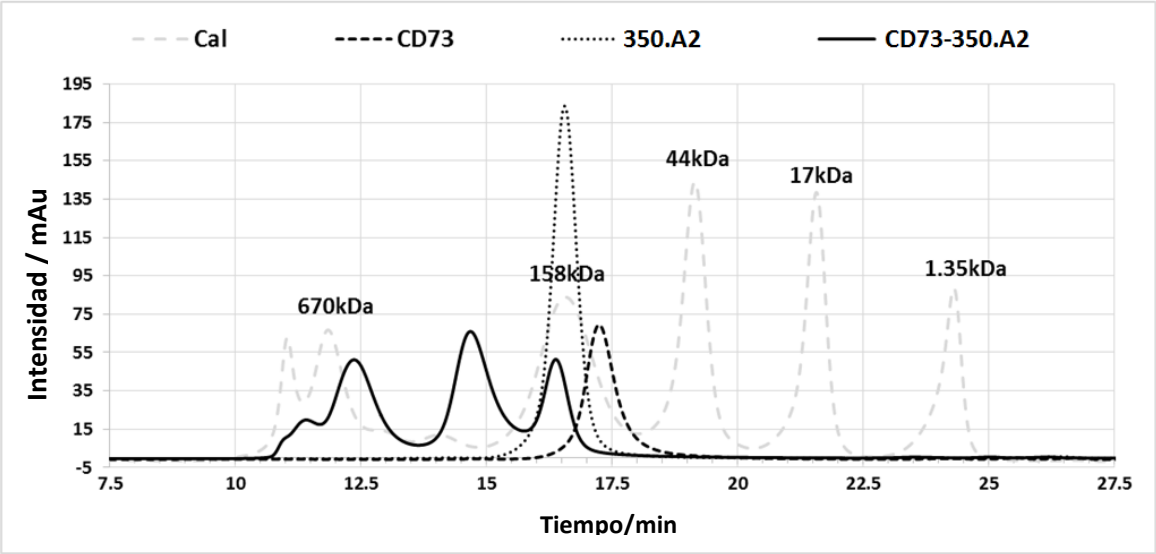


FIG. 18B

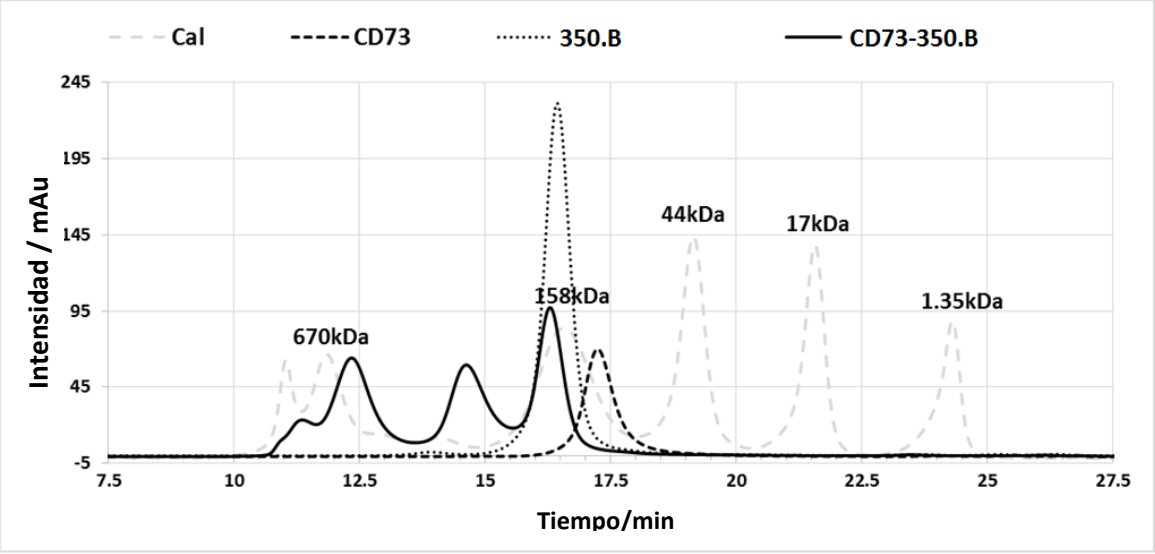


FIG. 19

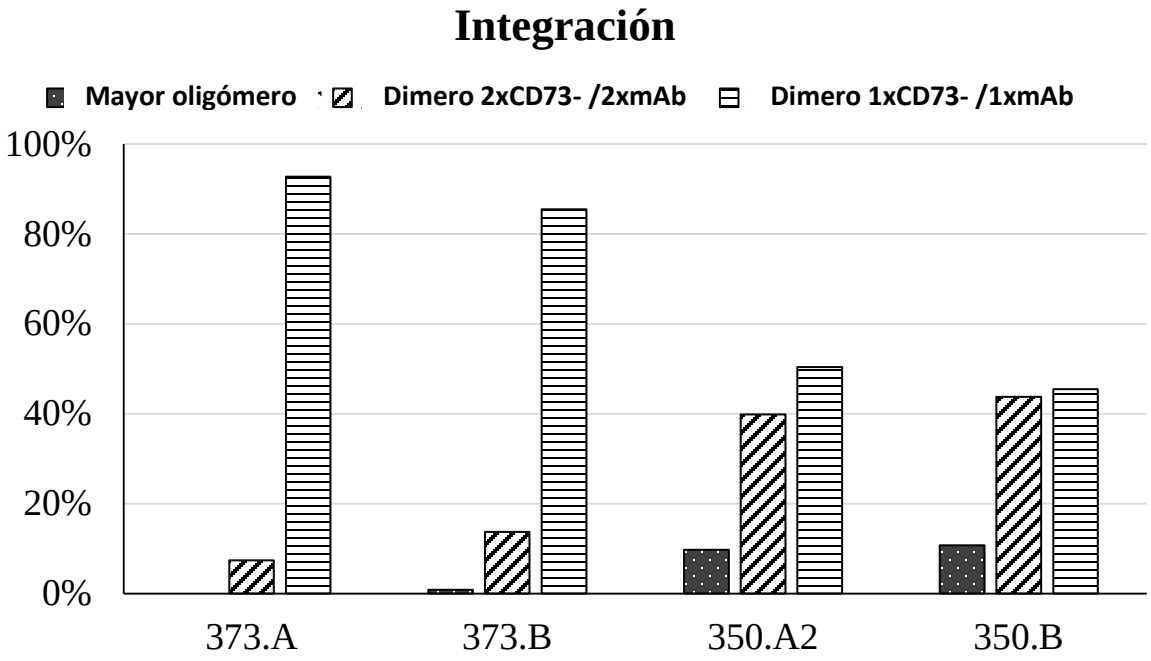

Integración
Mayor oligómero
Dimero 2xCD73- /2xmAb
Dimero 1xCD73- /1xmAb
100%
80%
60%
40%
20%
0%
373.A
373.B
350.A2
350.B

FIG. 20

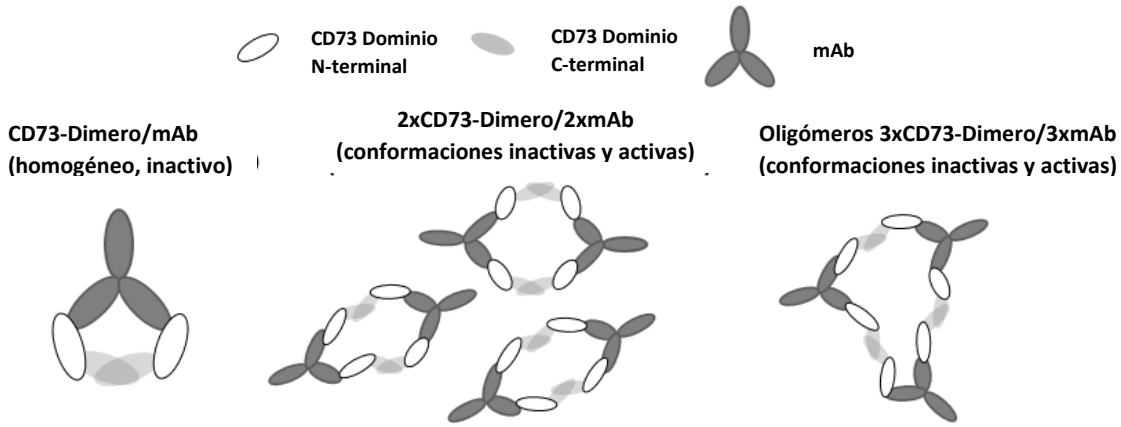

CD73 Dominio N-terminal
CD73 Dominio C-terminal
mAb
CD73-Dimero/mAb (homogéneo, inactivo)
2xCD73-Dimero/2xmAb (conformaciones inactivas y activas)
Oligómeros 3xCD73-Dimero/3xmAb (conformaciones inactivas y activas)

FIG. 21A

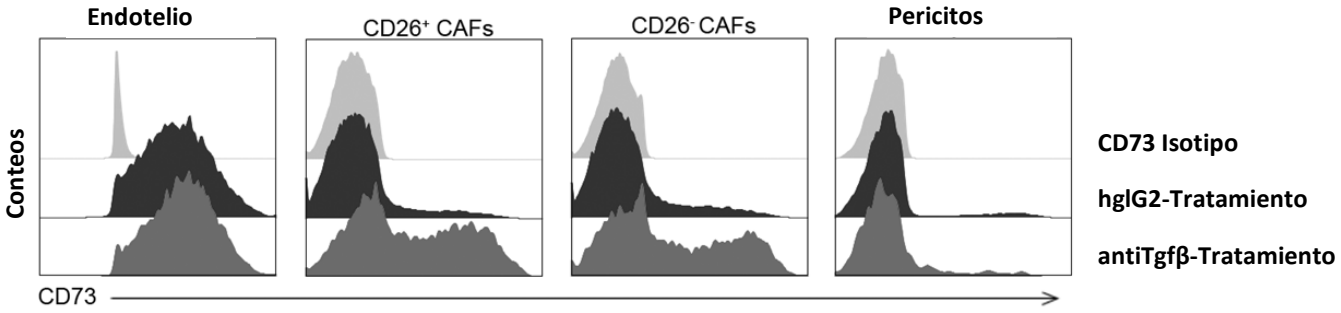


FIG. 21B

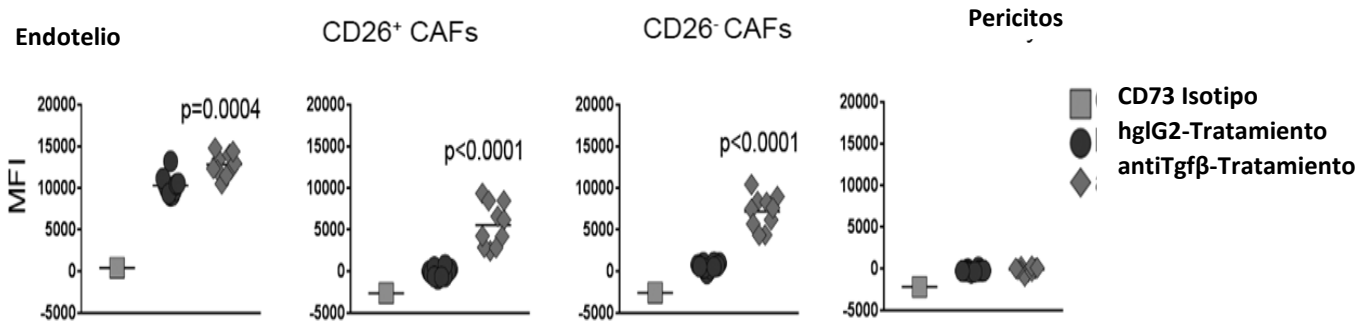


FIG. 22A

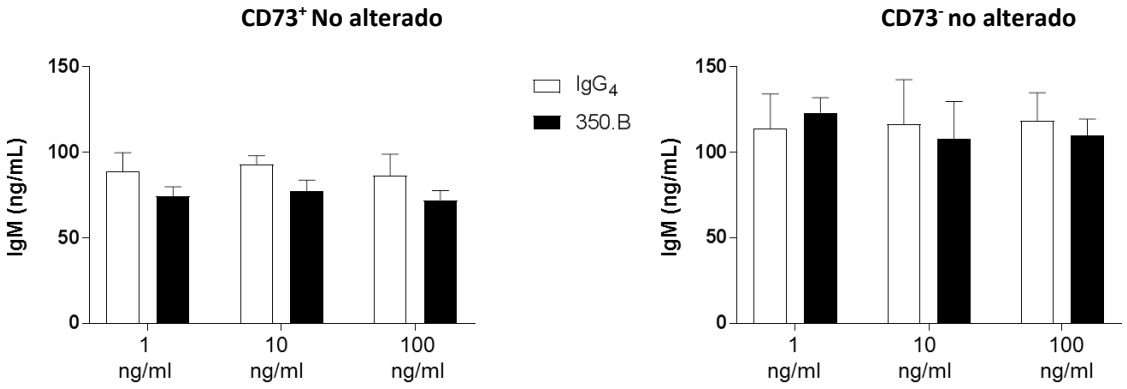

CD73+ No alterado
CD73- no alterado
IgM (ng/mL)
150
100
50
0
1 ng/ml
10 ng/ml
100 ng/ml
IgG4
350.B

FIG. 22B

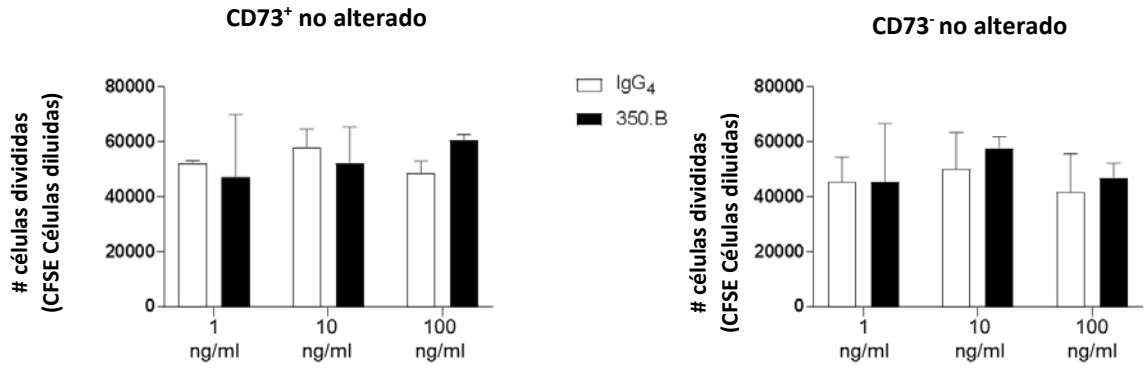

CD73+ no alterado
CD73- no alterado
IgG4
350.B
células divididas
(CFSE Células diluidas)
80000
60000
40000
20000
0
1
ng/ml
10
ng/ml
100
ng/ml

FIG. 22C

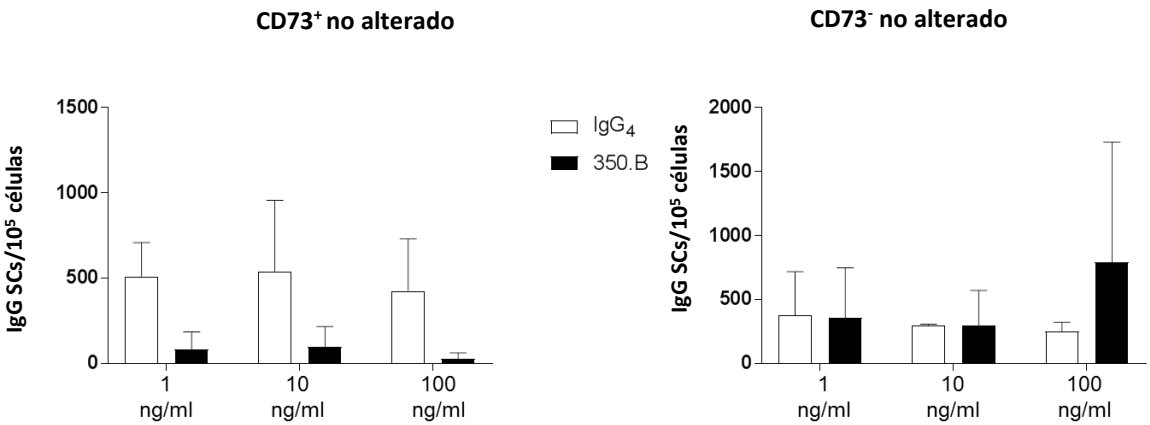

CD73+ no alterado
CD73- no alterado
IgG SCs/10⁵ células
1500
1000
500
0
1 ng/ml
10 ng/ml
100 ng/ml
IgG4
350.B
2000
1500
1000
500
0
1 ng/ml
10 ng/ml
100 ng/ml

FIG. 23

La combinación de 350.B y el tratamiento con anticuerpos anti-PD-1 muestra una mayor actividad antitumoral que cualquier agente único en un modelo de carcinoma de colon CT-26

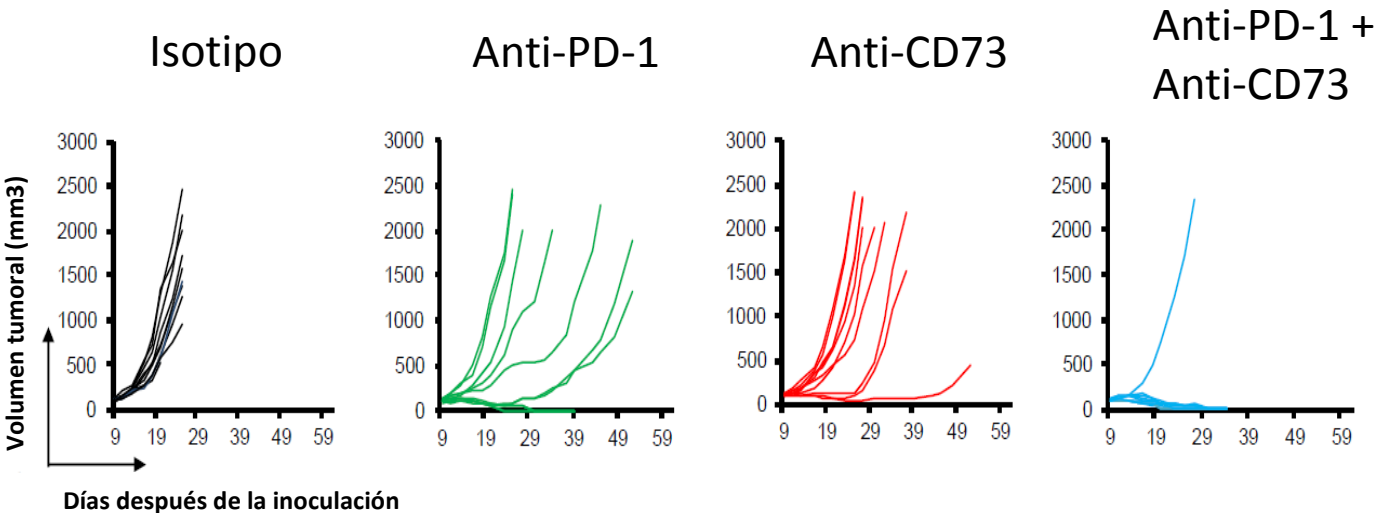


FIG. 24A

Detección de 373.A biotinilado en muestras de sangre pretratadas 373.A sin etiquetar

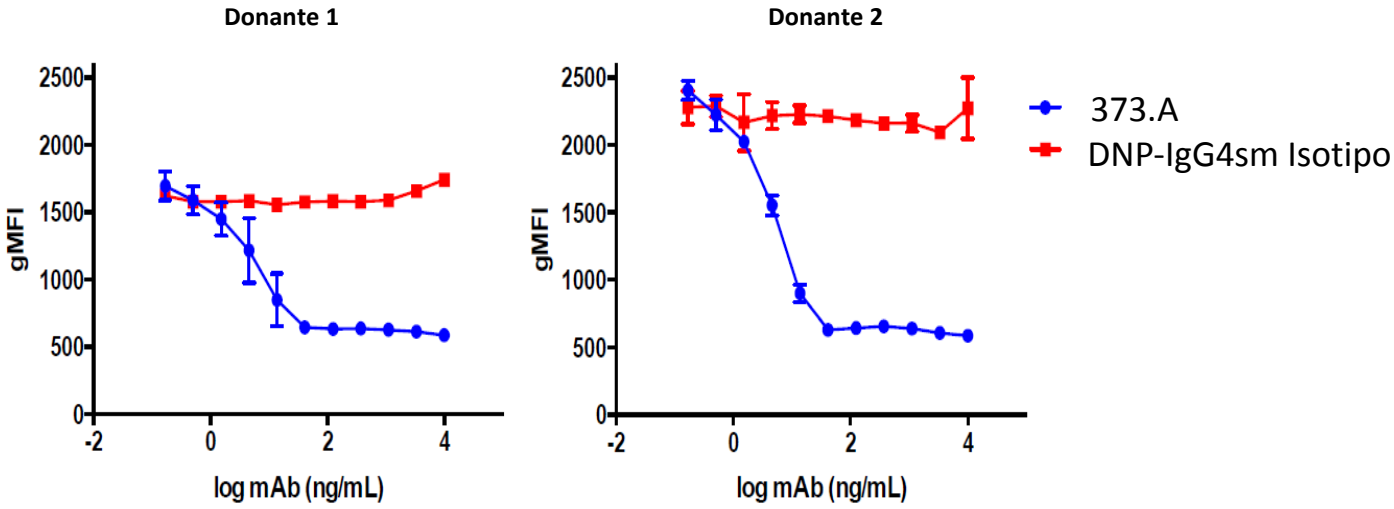


FIG. 24B

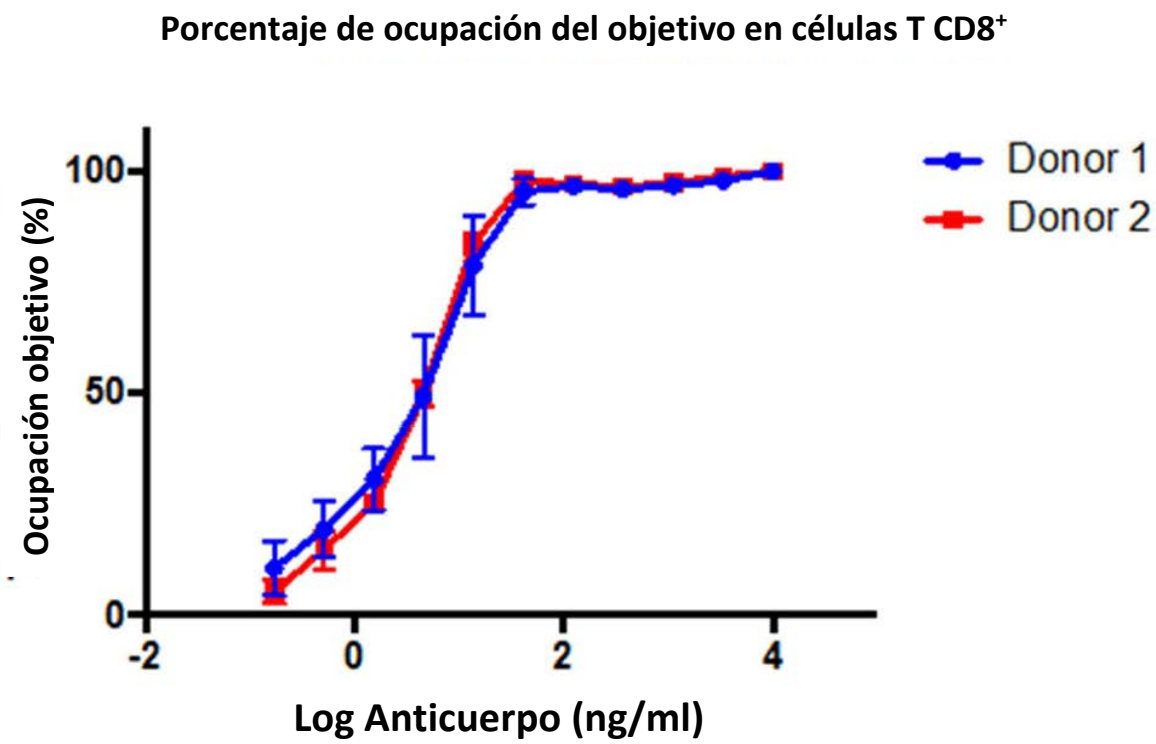

Porcentaje de ocupación del objetivo en células T CD8+
Ocupación objetivo (%)
100
50
0
-2
0
2
4
Log Anticuerpo (ng/ml)
Donor 1
Donor 2

FIG. 25A

373.A restaura la proliferación en células T CD4 + (suprimida por AMP durante la activación mediada por TCR)

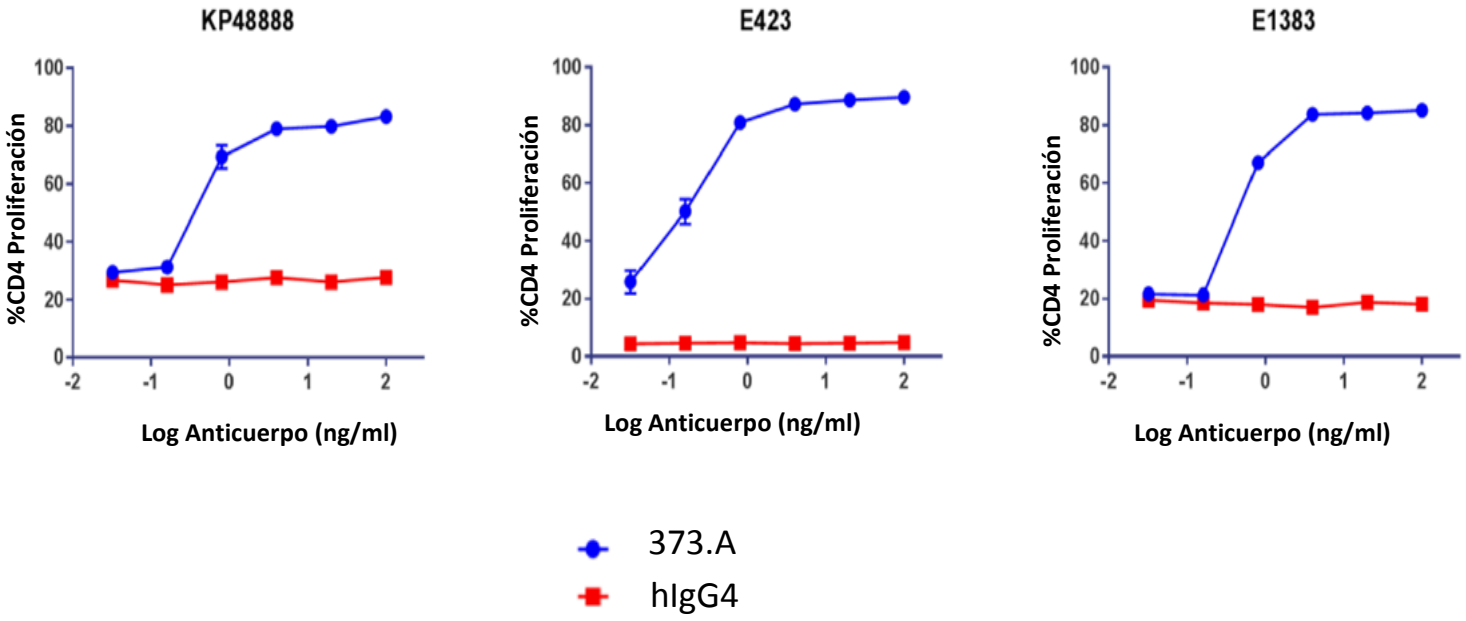


FIG. 25B

373.A restaura la proliferación en células T CD8 + (suprimida por AMP durante la activación mediada por TCR)

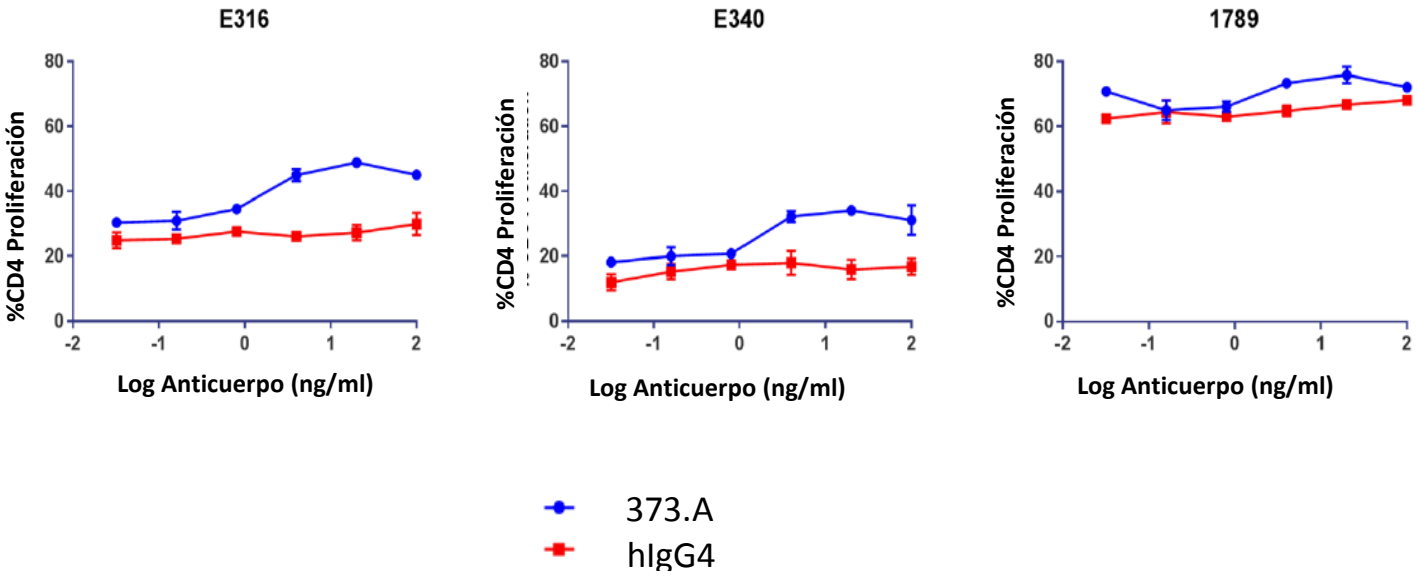


FIG. 26A

MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKV
QQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALR***Y***DAMALGNHEFDNGVEGLIEPL***L***KEA
KFPILSANIKAKGPLASQI***S***G***L***YLPY***K***VLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDKLK
TLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPV
VQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSS
QSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHADETFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAAVLPF
GGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPL
KMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKHHHHHH
(SEQ ID NO: 332)

FIG. 26B

MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRR
AEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEA***KFP***ILSANIKAK
GPLASQI***SGLYLPYKVLPVGDEV***VGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFE
MDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERG
NVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLR
HADETFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGE
FLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGD
QDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKHHHHHH (SEQ ID NO: 332)

FIG. 26C

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIE***R***YYWSWIRQPPGKGLE
WIGYIYG***R***GSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY
CAR***E***SQ***ES***PYNNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST
SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP (SEQ ID
NO: 331)

FIG. 26D

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSI***ER***Y***Y***WSWIRQPPGKGL
EWIG***Y***I***Y***GRG***S***TNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARES***QE***S***PY***NNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPC
SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP
(SEQ ID NO: 331)

FIG. 26E

MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFT
KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPL
LKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQP
EVDKLK***T***LNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSD
DGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELG
KTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHADETFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGTI
TWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLD
VLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYP
AVEGRIKHHHHHH (SEQ ID NO: 332)

FIG. 26F

MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKV
QQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAK
FPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDKLK***TL***
NVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQ
AYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQS
CRFRECNMGNLICDAMINNNLRHADETFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAAVLPFGG
TFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKM
DEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKHHHHHH (SEQ
ID NO: 332)

FIG. 26G

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISS***W***LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC (SEQ ID NO: 23)

FIG. 26H

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGI***S***S***W***LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C (SEQ ID NO: 23)

FIG. 27A

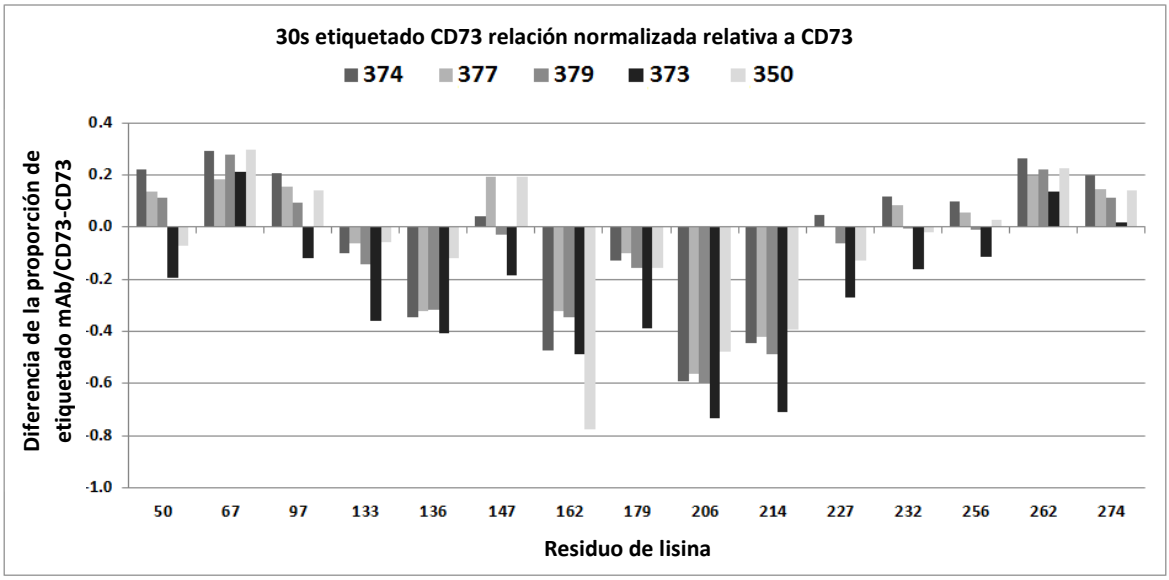

30s etiquetado CD73 relación normalizada relativa a CD73
374
377
379
373
350
Diferencia de la proporción de etiquetado mAb/CD73-CD73
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
50
67
97
133
136
147
162
179
206
214
227
232
256
262
274
Residuo de lisina

FIG. 27B

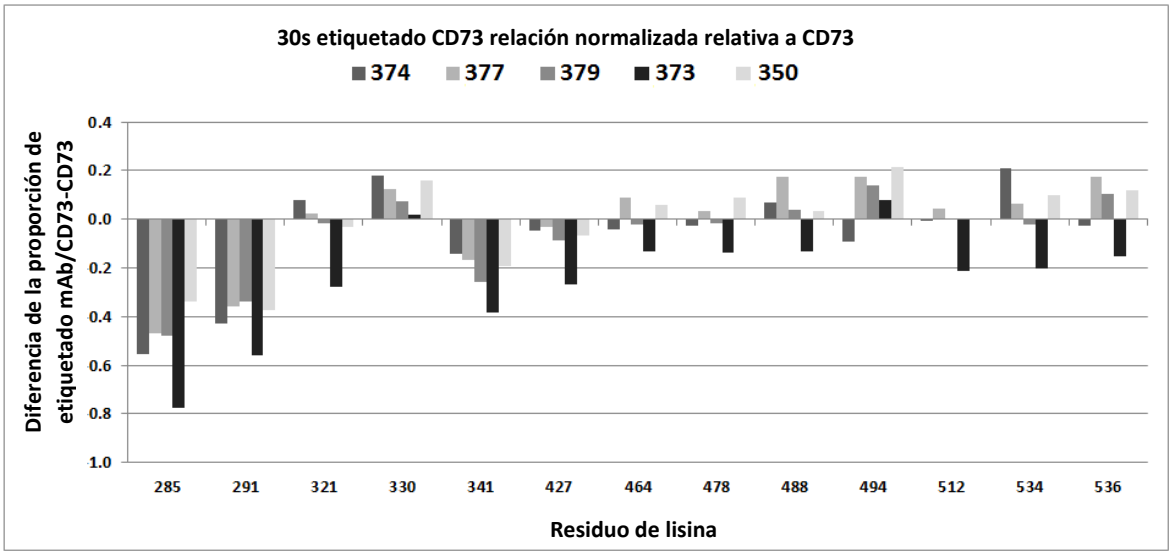

30s etiquetado CD73 relación normalizada relativa a CD73
374
377
379
373
350
Diferencia de la proporción de etiquetado mAb/CD73-CD73
0.4
0.2
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
285
291
321
330
341
427
464
478
488
494
512
534
536
Residuo de lisina

FIG. 28A

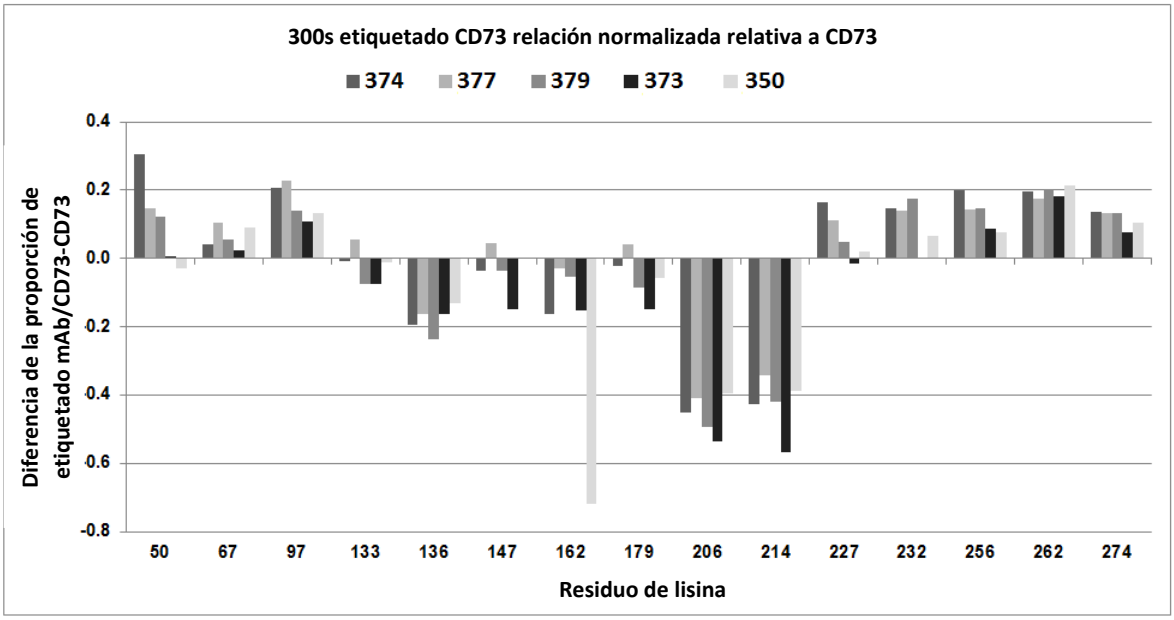
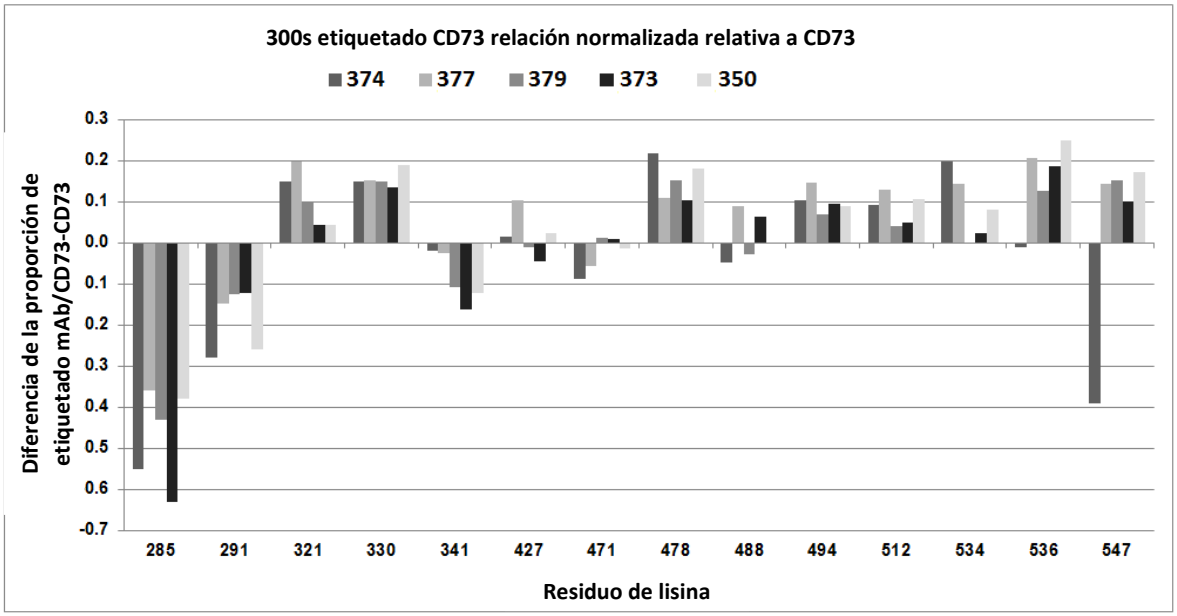

300s etiquetado CD73 relación normalizada relativa a CD73
374
377
379
373
350
Diferencia de la proporción de etiquetado mAb/CD73-CD73
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
50
67
97
133
136
147
162
179
206
214
227
232
256
262
274
Residuo de lisina

FIG. 28B


300s etiquetado CD73 relación normalizada relativa a CD73
374
377
379
373
350
Diferencia de la proporción de etiquetado mAb/CD73-CD73
0.3
0.2
0.1
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
-0.7
285
291
321
330
341
427
471
478
488
494
512
534
536
547
Residuo de lisina