ANTICUERPOS ANTI-CD39, COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS ANTI-CD39, Y MÉTODOS DE USO DE ANTICUERPOS ANTI-CD39

SOLICITUD RELACIONADA

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional U.S. No. 62/539,527, presentada el 31 de julio, 2017, que se incorpora por referencia en su totalidad en la presente.

CAMPO

[0002] En la presente se proveen anticuerpos con especificidad de unión para CD39 y composiciones que comprenden los anticuerpos, incluyendo composiciones farmacéuticas, composiciones de diagnóstico y kits. También se proveen métodos para usar anticuerpos anti-CD39 para propósitos terapéuticos y de diagnóstico.

ANTECEDENTES

[0003] La CD39 es una proteína de membrana integral que fosfohidroliza ATP para obtener ADP y AMP. La CD39 humana es una proteína de 510 aminoácidos con siete potenciales sitios de glicosilación N-ligados, 11 residuos de cisteína, y dos regiones transmembrana. Estructuralmente, está caracterizada por dos dominios transmembrana: un dominio citoplasmático que comprende los segmentos NH_2- y COOH-terminales, y un amplio dominio hidrófobo extracelular que consiste en cinco dominios altamente conservados, conocidos como "regiones conservadas de la apirasa 1–5" (ACR, *Apyrase Conserved Regions*), que son fundamentales para la actividad catabólica de la enzima. La CD39 se torna catalíticamente activa ante su localización sobre la superficie celular, y su glicosilación es importante para el plegamiento de proteínas, el direccionamiento a la membrana, y la actividad enzimática.

[0004] La CD39 se expresa constitutivamente en el bazo, el timo, los pulmones y la placenta y, en estos tejidos, se asocia principalmente con las células endoteliales y las poblaciones de células inmunitarias, tales como células o linfocitos B, células de exterminio natural (NK, *Natural Killer*), células dendríticas, células de Langerhans, monocitos,

macrófagos, células mesangiales, neutrófilos, y linfocitos o células T reguladoras (Tregs). Dado que la CD39, junto con otras enzimas, degrada ATP, ADP y AMP en adenosina, es posible considerar la CD39 como un interruptor inmunológico que cambia la actividad de la célula inmunitaria proinflamatoria dirigida por ATP a un estado antiinflamatorio mediado por la adenosina.

[0005] Dentro de un medio neoplásico, las células cancerosas y las células inmunitarias pueden interactuar estrechamente para generar un ámbito inmunosupresor al liberar factores inmunomoduladores, que sustentan el crecimiento neoplásico. La expresión de CD39 se incrementa en muchos tumores sólidos (por ejemplo, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer pancreático (Kunzli et al., *Am J Physiol,* 2006, 292: 223-230), cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas (Li et al., *Oncoimmunology*, 2017, 6: 6), leucemia linfocítica crónica (Pulte et al., *Clin Lymphoma Myeloma Leuk,* 2011, 11(4): 367-372) y linfoma, melanoma (Dzhandzhugazyan et al., *FEBS Letters*, 1998, 430: 227-230), cáncer ovárico, y cáncer de próstata, entre otros) lo que sugiere que esta enzima participa en el desarrollo y el avance de neoplasias. Los moduladores de CD39 pueden brindar potenciales terapias para estos tipos de cáncer.

[0006] Las interacciones entre las células tumorales y su microambiente son importantes para la tumorigénesis. La CD39 puede participar en el inmunoescape tumoral al inhibir la activación, expansión clonal, y albergamiento de células T específicas para tumores, alteración del exterminio de las células tumorales por los linfocitos T efectores. Además de estos roles inmunreguladores, la CD39 puede contribuir directamente a la modulación del crecimiento, diferenciación, invasión, migración, metástasis y angiogénesis de células cancerosas. La CD39 es importante tanto para el inicio de la angiogénesis como para el avance de la neovascularización. La CD39 sobre la vasculatura media el proceso angiogénico en los modelos de ratón de melanoma, neoplasia pulmonar y neoplasia hepática.

[0007] Los moduladores de la actividad de CD39 también pueden ofrecer potenciales agentes terapéuticos para el tratamiento de las afecciones relacionadas con la CD39 que incluyen, a modo no taxativo, enfermedades e infecciones autoinmunitarias. En particular, los moduladores de la actividad de CD39 pueden ofrecer potenciales agentes terapéuticos para enfermedades tales como, por ejemplo, a modo no taxativo, celiaquía

(Cook et al., *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*, 2017, artículo en imprenta), colitis (Longhi et al., *JCI Insight.* 2017, 2(9)), enfermedad trombótica (Marcus et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 2003, 305, 1: 9-16), infección por HIV (zur Wiesch et al., *Journal of Virology*, 2011, Feb: 1287-1297), infección por HBV, infección por HCV, y enfermedad intestinal inflamatoria (Friedman et al. *PNAS*, 2009, 106, 39: 16788-16793) y enfermedad de Crohn (Bai et al., *J Immunol,* 2014, 3366-3377).

SUMARIO

[0008] En la presente se proveen anticuerpos que se unen selectivamente a CD39. En algunas formas de realización, los anticuerpos se unen a CD39 humana. En algunas formas de realización, los anticuerpos también se unen a homólogos de CD39 humana.

[0009] En algunas formas de realización, los anticuerpos comprenden al menos una secuencia CDR definida por una secuencia consenso provista en esta invención. En algunas formas de realización, los anticuerpos comprenden una secuencia CDR, V_H, o V_L ilustrativa provista en esta invención, cadena pesada o cadena liviana provista en esta invención, o sus variantes. En algunos aspectos, la variante es una variante con una o más sustituciones de aminoácidos conservativas.

[0010] También se proveen composiciones y kits que comprenden los anticuerpos. En algunas formas de realización, las composiciones son composiciones farmacéuticas. Cualquier composición farmacéutica adecuada puede utilizarse. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica es una composición para administración parenteral.

[0011] Esta invención también provee métodos para usar los anticuerpos anti-CD39 provistos en la presente. En algunas formas de realización, el método es un método de tratamiento. En algunas formas de realización, el método es un método de diagnóstico. En algunas formas de realización, el método es un método analítico. En algunas formas de realización, el método es un método para purificar y/o cuantificar CD39.

[0012] En algunas formas de realización, los anticuerpos se usan para tratar una enfermedad o afección. En algunos aspectos, la enfermedad o afección se selecciona entre cáncer, enfermedad autoinmunitaria, e infección.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0013] La **FIG. 1** provee una tabla que muestra la afinidad monovalente de los

anticuerpos anti-huCD39 hacia el dominio extracelular de CD39 humana recombinante. La tabla provee la cinética de unión de los anticuerpos anti-CD39 que interactúan con el dominio extracelular (ECD, *Extracellular Domain*) de CD39 humana recombinante soluble (ENTDP1) por interferometría de biocapa (ForteBio Octet). Los anticuerpos anti-CD39 fueron capturados en un sensor Fc anti-humano y expuestos al ECD de CD39 humana recombinante a una concentración en el rango de 10-300 nM. Los datos cinéticos fueron globalmente ajustados con un modelo de unión de Langmuir 1:1 simple para arrojar los valores de asociación (kon, por *"on-rate"*) y de disociación (koff, por "*off-rate*"). Las constantes de disociación en equilibrio (K_D) fueron calculadas a partir de los valores kon y koff.

[0014] Las **FIGS. 2 A-E** muestran inhibición del catabolismo enzimático de ATP y ADP en Pi por el dominio extracelular (ECD) de CD39 humana. La CD39 humana recombinante a una concentración final ya sea de 10 nM (A-D) o 5 nM (E) se incubó con IgGs anti-CD39 a una concentración final ya sea de 1 mM (A-D) o 0,25 mM (E) en 25 mM Tris, 5 mM $CaCl_2$, pH 7,5 a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó ATP (500 mM) a la reacción y se incubó a 37 ºC durante 60 minutos. Los niveles de ATP residual en la reacción se midieron usando el ensayo CellTiter-Glo. Los valores de los datos son el promedio de dos réplicas.

[0015] La **FIG. 2 F** muestra los anticuerpos que se unen a células de CHO que expresan CD39 humana o de mono Cynomolgus.

[0016] La **FIG. 3** muestra la evaluación de la unión del anticuerpo a células MEL-28 (A) y 721 (B). Los anticuerpos anti-CD39 (cada número de clon de anticuerpo indicado en la figura) se titularon desde 15 hasta 0,001 μg/ml. Se calcularon los valores EC_{50} usando el software GraphPad Prism. La figura representa tres experimentos independientes.

[0017] La **FIG. 4** provee la evaluación de la inhibición dirigida por anticuerpo de hidrólisis de ATP de CD39 en células MEL-28 en un ensayo de ATP a corto plazo. La FIG. 4A muestra los resultados cuando los anticuerpos anti-CD39 fueron comparados con los inhibidores de moléculas pequeñas no específicos, POM-1 y ARL. La inhibición es determinada por la liberación disminuida del fosfato (Pi). Los datos son representativos de al menos 10 experimentos independientes. Los anticuerpos anti-CD39 (cada número de clon de anticuerpo es indicado en la figura) se titularon desde 15 hasta 0,001 μg/ml. Los valores

de IC50 se calcularon usando el software GraphPad Prism, como se puede observar en la FIG. 4B. Se llevaron a cabo tres experimentos independientes.

[0018] La **FIG. 5** provee una ilustración de la cuantificación cuando las células MEL-28 se tratan con inhibidores enzimáticos de CD39. La FIG. 5A muestra la evaluación de los niveles de ATP después de incubar células MEL-28 con una titulación de dosis de anticuerpos anti-CD39 que inhiben la actividad enzimática. La FIG. 5B provee los valores IC50 calculados usando GrapPad Prism. Se llevaron a cabo al menos tres experimentos independientes.

[0019] La **FIG. 6** muestra que los anticuerpos se evaluaron en cuanto a la inhibición de la actividad enzimática de CD39 toda la noche para las células MEL-28. La FIG. 6A muestra que los anticuerpos anti-CD39 (cada número representa un único clon indicado en la figura) se titularon desde 100 nM hasta 0,000610 nM. La FIG. 6B proveen valores IC50 calculados usando el software GraphPad Prism. Se llevaron a cabo tres experimentos independientes.

[0020] La **FIG. 7** muestra los resultados de la evaluación de los anticuerpos en cuanto a la unión a CD39 en células B primarias humanas y de monos Cynomolgus. En la FIG. 7A, los anticuerpos anti-CD39 fueron titulados en células B purificadas a partir de donantes sanos y detectados con anticuerpo secundario anti-IgG humana-PE. El valor EC50 se calculó usando el software GrapPad Prism. En la FIG. 7B, los anticuerpos anti-CD39 fueron titulados en PBMCs de monos Cynomolgus y detectados usando un anticuerpo IgG humana-PE secundario. Las células B fueron separadas en subgrupos o portales (*gates*) usando el software FlowJo y se calcularon los valores EC_{50} usando GraphPad Prism.

[0021] La **FIG. 8** establece los anticuerpos que se evaluaron en cuanto a la inhibición de la actividad de CD39 en células B humanas primarias. Los anticuerpos anti-CD39 (cada número de clon de anticuerpo único indicado se encuentra en la figura) se titularon desde 100 hasta 0,00013 nM.

[0022] La **FIG. 9** provee la evaluación de la inhibición de la actividad de CD39 en monocitos primarios de humanos (a) y monos Cynomolgus (b). Los anticuerpos anti-CD39 (cada número representa un número de clon de anticuerpo único como se indica en la figura) se titularon desde 100 hasta 0,00013 nM y se incubaron con monocitos en presencia de ATP. La liberación de fosfato por el procesamiento por CD39 del ATP se cuantificó usando ensayo

con verde de malaquita.

[0023] La **FIG. 10** muestra la unión de los anticuerpos anti-CD39 en células Treg $CD4^{+}CD25^{+}CD127^{dim}$ humanas purificadas por FACS. Los anticuerpos anti-CD39 fueron titulados en Treg purificadas de donantes sanos y detectados con anticuerpo anti- IgG humana secundario. Los valores EC_{50} se calcularon usando el software GraphPad Prism.

[0024] La **FIG. 11** muestra los resultados sobre la capacidad del anticuerpo de inhibir la actividad de Treg primaria de CD39. Las células T reguladoras $CD24^{+}CD25^{+}CD127^{dim}$ se incubaron con anticuerpos anti-CD39 diluidos en forma seriada y se evaluaron en cuanto a la actividad de la ATPasa después de la adición de ATP exógeno. Se usó fosfato libre (Pi) como una lectura de la actividad de CD39.

[0025] La **FIG. 12** muestra que el tratamiento con anticuerpos anti-CD39 incrementa el porcentaje de células T $CD8^{+}$ productoras de IFN gamma que responden a péptidos CMV en un ensayo de respuesta de antígeno de recuerdo.

[0026] La **FIG. 13** muestra la evaluación de los anticuerpos en cuanto a la inhibición de la actividad de CD39 en monocitos MEL-28 (FIG. 13A.) y monocitos humanos (FIG. 13B.) en comparación con los anticuerpos anti-CD39 generados sobre la base de Innate/Orega (BY-40v9) e Igenica (9-8B) y variantes de los mismos. Los anticuerpos anti-CD39 fueron titulados según lo indicado, e incubados en presencia de ATP. La liberación de fosfato por el procesamiento por CD39 del ATP se cuantificó usando ensayo con verde de malaquita.

[0027] Las **FIGS. 14 A-G** provee ejemplos de anticuerpos. La FIG. 14A provee ejemplos de anticuerpos que unen ECD de CD39 recombinante soluble y CD39 celular pero no inhiben la actividad de la ATPasa y no compiten con los inhibidores celulares por unirse a los inhibidores de ECD. La FIG. 14B provee ejemplos de anticuerpos que tienen capacidad limitada para inhibir la actividad de la ATPasa tanto de CD39 recombinante soluble como de CD39 celular y se clasifican de manera separada de otros inhibidores celulares de CD39. La FIG. 14C provee ejemplos de anticuerpos que inhiben la actividad de la ATPasa de ECD de CD39 recombinante soluble pero no inhiben CD39 celular y se clasifican por separado de otros inhibidores de ECD de CD39. La FIG. 14D provee ejemplos de anticuerpos que inhiben la actividad de la ATPasa de ECD de CD39 y CD39 celular y se clasifican por separado de otros inhibidores de ECD de CD39 y/o CD39 celular. La FIG. 14E provee

ejemplos de anticuerpos inhibidores que forman distinto contacto con CD39. La FIG. 14E tiene dos tablas: la Tabla 1 y la Tabla 2. La Tabla 1 provee ejemplos de anticuerpos inhibidores que forman distinto contacto con CD39. La Tabla 2 provee ejemplos de anticuerpos inhibidores que unen residuos de contacto críticos, aunque distintos, con CD39. Las FIG. 14F y FIG. 14G proveen un gráfico de FACS que resalta la importancia de ciertos residuos de CD39 humana.

[0028] La **FIG. 15** muestra que los anticuerpos anti-CD39 inhiben la CD39 en un 75-90%. Los anticuerpos anti-CD39 (100 nM), el anticuerpo de control de isotipo (100 nM), o ARL (200 mM) se incubaron con células MEL-28 que expresaban de manera endógena la CD39 humana durante 2 horas. Luego se agregó ATP y la tasas de hidrólisis de ATP en Pi por CD39 se monitorearon usando el ensayo de detección de Pi cinético EnzChek. La velocidad inicial de la enzima, ν0, se determinó a partir de la curva de región lineal de Pi vs. tiempo en los primeros 15 minutos post-adición de ATP. Cada valor es la media de 3 réplicas.

[0029] Las **FIGS. 16A-B** muestran que el inhibidor de CD39, 29872, no es un inhibidor competitivo debido a la supresión de supresión V_{max}.

[0030] La **FIG. 17** muestra que los anticuerpos anti-CD39 pueden inducir internalización de CD39 en monocitos de monos Cynomolgus.

[0031] La **FIG. 18** provee una comparación de los sistemas de numeración de Kabat y Chothia para CDR-H1. Tomado de Martin A.C.R. (2010). *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains.* En R. Kontermann & S. Dübel (Eds.), *Antibody Engineering* vol. 2 (pp. 33-51). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

[0032] La **FIG. 19** muestra que el anticuerpo anti-CD39 incrementa la proliferación de células T $CD4^+$ y $CD8^+$ estimuladas.

[0033] La **FIG. 20** muestra que el anticuerpo anti-CD39 incrementa la secreción de PBMC estimuladas de INF-γ, TNF-α y IL-2.

[0034] La **FIG. 21** muestra que el anticuerpo anti-CD39 incrementa la secreción de PBMC estimuladas de INF-γ, TNF-α, IL-2 y IL-1β.

[0035] La **FIG. 22** muestra que la inhibición de CD39 genera acumulación de ATP y bloquea la generación de adenosina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

1. Definiciones

[0036] A menos que se definan de otro modo, todos los términos del arte, designaciones y otra terminología científica empleados en la presente están destinados a tener los significados comúnmente entendidos por las personas versadas en el arte al cual esta invención pertenece. En algunos casos, los términos con los significados comúnmente entendidos están definidos en la presente para mayor claridad y/o para una referencia más rápida, y la inclusión de tales definiciones en la presente no debería considerarse necesariamente que representan una diferencia sobre lo que generalmente se entiende en el arte. Las técnicas y los procedimientos descritos y referenciados en la presente generalmente son bien entendidos y comúnmente empleados usando metodologías convencionales por las personas versadas en el arte, tales como, por ejemplo, las metodologías de clonación molecular ampliamente utilizadas descritas en Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 2da ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. Según sea pertinente, los procedimientos que implican el uso de kits y reactivos comercialmente disponibles generalmente se llevan a cabo de acuerdo con los protocolos y/o parámetros definidos por el fabricante, a menos que se advierta lo contrario.

[0037] Tal como se usa en la presente, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen sus referencias en plural, a menos que el contexto claramente dicte lo contrario.

[0038] El término "aproximadamente" indica y abarca un valor indicado y un rango por debajo y por encima de ese valor. En ciertas formas de realización, el término "aproximadamente" indica el valor designado ± 10%, ± 5%, o ± 1%. En ciertas formas de realización, el término "aproximadamente" indica el valor designado ± una desviación estándar de ese valor.

[0039] El término "combinaciones de los mismos" incluye cada combinación posible de los elementos al cual el término se refiere.

[0040] Los términos "CD39" y "antígeno de CD39" y "cúmulo de diferenciación 39" se usan en forma intercambiable en la presente. La CD39 también es conocida como ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa-1 (gen: *ENTPD1*; proteína: NTPDasa1, Ver www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/953). La CD39 también ha sido denominada "ATPDasa" y "SPG64". Cada uno de los términos establecidos se puede usar en forma intercambiable. A

menos que se especifique lo contrario, los términos incluyen cualesquiera variantes, isoformas y homólogos de especies de CD39 humana que son expresados naturalmente por las células, o que son expresados por células transfectadas con un gen CD39. En algunas formas de realización, las proteínas CD39 incluyen CD39 de murino. En algunas formas de realización, las proteínas CD39 incluyen CD39 de mono Cynomolgus.

[0041] El término "inmunoglobulina" se refiere a una clase de proteínas estructuralmente relacionadas que generalmente comprenden dos pares de cadenas polipéptídicas: un par de cadenas livianas (L) y un par de cadenas pesadas (H, del inglés *Heavy*). En una "inmunoglobulina intacta", todas estas cuatro cadenas están interconectadas por enlaces disulfuro. La estructura de las inmunoglobulinas ha sido bien caracterizada. Ver, por ejemplo, Paul, *Fundamental Immunology* 7ma ed., Ch. 5 (2013) Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA. Brevemente, cada cadena pesada típicamente comprende una región variable de la cadena pesada (V_H) y una región constante de la cadena pesada (C_H). La región constante de la cadena pesada típicamente comprende tres dominios, C_{H1}, C_{H2}, y C_{H3}. Cada cadena liviana típicamente comprende una región variable de la cadena liviana (V_L) y una región constante de la cadena liviana. La región constante de la cadena liviana típicamente comprende un dominio, abreviado C_L.

[0042] El término "anticuerpo" describe un tipo de molécula de inmunoglobulina y se usa en la presente en su sentido más amplio. Un anticuerpo específicamente incluye anticuerpos intactos (por ejemplo, inmunoglobulinas intactas), y fragmentos del anticuerpo. Los anticuerpos comprenden al menos un dominio de unión al antígeno. Un ejemplo de un dominio de unión al antígeno es un dominio de unión al antígeno formado por un dímero V_H-V_L. Un "anticuerpo CD39," "anticuerpo anti-CD39," "Ab CD39," "anticuerpo específico para CD39" o "Ab anti-CD39" es un anticuerpo, tal como se describe en la presente, que se une específicamente al antígeno CD39. En algunas formas de realización, el anticuerpo une el dominio extracelular de CD39.

[0043] Las regiones V_H y V_L pueden estar subdivididas además en regiones de hipervariabilidad ("regiones hipervariables (HVRs, *Hypervariable Regions*);" también denominadas "regiones determinantes de complementariedad" (CDRs, *Complementarity Determining Regions*)) intercaladas con regiones que son más conservadas. Las regiones más conservadas se denominan "regiones estructurales" (FRs, *Framework Regions*). Cada

V_H y V_L generalmente comprende tres CDRs y cuatro FRs, dispuestas en el siguiente orden (desde el término N hasta el término C): FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4. Las CDRs participan en la unión al antígeno, y confieren especificidad para el antígeno y afinidad de unión por el anticuerpo. Ver Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest* 5ta ed. (1991) Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

[0044] La cadena liviana de cualquier especie vertebrada puede asignarse a uno de los dos tipos, denominados kappa y lambda, sobre la base de la secuencia del dominio constante.

[0045] La cadena pesada de cualquier especie vertebrada puede asignarse a uno de las cinco clases (o isotipos) diferentes: IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM. Estas clases también se designan α, δ, ε, γ, y μ, respectivamente. Las clases IgG e IgA se dividen adicionalmente en subclases sobre la base de las diferencias en la secuencia y la función. Los humanos expresan las siguientes subclases: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2.

[0046] Los límites de la secuencia de aminoácidos de una CDR pueden ser determinados por la persona versada en el arte usando cualquiera entre un número de esquemas de numeración conocidos, incluyendo los descritos por Kabat et al., *supra* (esquema de numeración "Kabat"); Al-Lazikani et al., 1997, *J. Mol. Biol.*, 273:927-948 (esquema de numeración "Chothia"); MacCallum et al., 1996, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (esquema de numeración "Contact"); Lefranc et al., *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27:55-77 (esquema de numeración "IMGT"); y Honegge y Plückthun, *J. Mol. Biol.*, 2001, 309:657-70 (esquema de numeración "AHo"), cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

[0047] La Tabla 1 provee las posiciones de CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 tal como se identifican mediante los Esquemas de Kabat y Chothia. para CDR-H1, la numeración de los residuos se provee usando ambos esquemas de numeración de Kabat y Chothia. La FIG. 1 provee una comparación de los esquemas de numeración de Kabat y Chothia para CDR-H1. Ver Martin (2010), *supra*.

[0048] A menos que se especifique de manera contraria, el esquema de numeración usado para la identificación de una CDR particular en la presente es el esquema de numeración de Kabat/Chothia. Cuando los residuos abarcados por estos dos esquemas de

numeración difieran, se especificará al esquema de numeración como esquema de Kabat o esquema de Chothia.

Tabla 1. Residuos en las CDRs de acuerdo con los esquemas de numeración de Kabat y Chothia.

CDR	Kabat	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97
H1 (Numeración de Kabat)	H31-H35B	H26-H32 o H34*
H1 (Numeración de Chothia)	H31-H35	H26-H32
H2	H50-H65	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102

* El término C de la CDR-H1, cuando se enumera según el sistema de numeración de Kabat, varía entre H32 y H34, dependiendo de la longitud de la CDR, tal como se ilustra en la FIG. 1.

[0049] El "esquema de numeración EU" se usa generalmente cuando se hace referencia a un residuo en una región constante de la cadena pesada de un anticuerpo (por ejemplo, como se informa en Kabat et al., *supra*). A menos que se establezca lo contrario, el esquema de numeración EU se usa para hacer referencia a los residuos en las regiones constantes de las cadenas pesadas de los anticuerpos descritos en la presente.

[0050] Un "fragmento de anticuerpo" comprende una porción de un anticuerpo intacto, tal como la región de unión al antígeno o región variable de un anticuerpo intacto. Los fragmentos de anticuerpo incluyen, por ejemplo, fragmentos Fv, fragmentos Fabs, fragmentos $F(ab')_2$, fragmentos Fab′, fragmentos scFv (sFv), y fragmentos scFv-Fc.

[0051] Los fragmentos "Fv" comprenden un dímero no ligado en forma covalente de un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena liviana.

[0052] Los fragmentos "Fab" comprenden, además de los dominios variables de las cadenas pesada y liviana, el dominio constante de la cadena liviana y el primer dominio constante (C_{H1}) de la cadena pesada. Los fragmentos Fab pueden ser generados, por ejemplo, por digestión de papaína de un anticuerpo de longitud completa.

[0053] Los fragmentos "$F(ab')_2$" contienen dos fragmentos Fab′ unidos, cerca de la región bisagra, por enlaces disulfuro. Los fragmentos $F(ab')_2$ pueden ser generados, por

ejemplo, por digestión de papaína de un anticuerpo intacto. Los fragmentos F(ab′) pueden disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con ß-mercaptoetanol.

[0054] Los fragmentos de anticuerpo "Fv de cadena simple" o "sFv" o "scFv" comprenden un dominio V_H y un dominio V_L en una cadena polipeptídica simple. Los dominios V_H y V_L son generalmente ligados por un conector peptídico. Ver Plückthun A. (1994). *Antibodies from Escherichia coli*. En Rosenberg M. & Moore G.P. (Eds.), *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies* vol. 113 (pág. 269-315). Springer-Verlag, New York, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. Los fragmentos "scFv-Fc" comprenden un scFv unido a un dominio Fc. Por ejemplo, un dominio Fc puede estar unido al término C del scFv. El dominio Fc puede seguir el V_H o V_L, dependiendo de la orientación de los dominios variables en el scFv (es decir, V_H-V_L o V_L-V_H). Cualquier dominio Fc adecuado conocido en el arte o descrito en la presente puede utilizarse.

[0055] El término "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos. Una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos comprende anticuerpos que son sustancialmente similares y que unen el o los mismos epítopos, excepto por las variantes que normalmente puede aparecer durante la producción del anticuerpo monoclonal. Dichas variantes están presentes generalmente sólo en cantidades menores. Un anticuerpo monoclonal es típicamente obtenido por un proceso que incluye la selección de un solo anticuerpo entre una pluralidad de anticuerpos. Por ejemplo, el proceso de selección puede ser la selección de un único clon entre una pluralidad de clones, tal como un grupo de clones de hibridomas, clones de fagos, clones de levaduras, clones bacterianos, u otros clones de ADN recombinante. El anticuerpo seleccionado puede ser adicionalmente alterado, por ejemplo, para mejorar la afinidad por el blanco ("maduración de afinidad"), para humanizar el anticuerpo, para mejorar su producción en el cultivo de células, y/o para reducir su inmunogenicidad en un sujeto.

[0056] El término "anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo en el cual una porción de la cadena pesada y/o liviana deriva de una fuente o especie particular, mientras que el resto de la cadena pesada y/o liviana deriva de una fuente o especie diferente.

[0057] Las formas "humanizadas" de los anticuerpos no humanos son anticuerpos quiméricos que contienen mínima secuencia derivada del anticuerpo no humano. Un anticuerpo humanizado es generalmente una inmunoglobulina humana (anticuerpo receptor)

en la cual los residuos de una o más CDRs son reemplazados por los residuos de una o más CDRs de un anticuerpo no humano (anticuerpo donante). El anticuerpo donante puede ser cualquier anticuerpo no humano, tal como un anticuerpo de ratón, rata, conejo, pollo, o primate no humano que tienen especificidad, afinidad o efecto biológico deseado. En algunos casos, los residuos de la región estructural seleccionados del anticuerpo receptor son reemplazados por los correspondientes residuos de la región estructural del anticuerpo donante. Los anticuerpos humanizados también pueden comprender residuos que no se encuentran en el anticuerpo receptor ni en el anticuerpo donante. Dichas modificaciones pueden realizarse para mejorar adicionalmente la función del anticuerpo. Para mayor detalle, véase Jones et al., *Nature*, 1986, 321:522-525; Riechmann et al., *Nature*, 1988, 332:323-329; y Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 1992, 2:593-596, cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

[0058] Un "anticuerpo humano" es un anticuerpo que posee una secuencia de aminoácidos correspondiente a la de un anticuerpo producido por un humano o una célula humana, o que deriva de una fuente no humana que utiliza un repertorio de anticuerpos humanos o secuencias que codifican anticuerpos humanos (por ejemplo, que se obtienen de fuentes humanas o se diseñan *de novo*). Los anticuerpos humanos específicamente excluyen los anticuerpos humanizados.

[0059] Un "anticuerpo aislado" es aquél que ha sido separado y/o recuperado de un componente de su entorno natural. Los componentes del entorno natural pueden incluir enzimas, hormonas y otros materiales proteináceos o no proteináceos. En algunas formas de realización, un anticuerpo aislado es purificada hasta un grado suficiente para obtener al menos 15 residuos de una secuencia de aminoácidos N-terminal o interna, por ejemplo mediante el uso de un secuenciador de taza giratoria. En algunas formas de realización, se purifica un anticuerpo aislado hasta la homogeneidad mediante electroforesis en gel (por ejemplo, SDS-PAGE) bajo condiciones reductoras o no reductoras, con detección por colorante azul de Coomassie o plata. Un anticuerpo aislado incluye un anticuerpo *in situ* dentro de las células recombinantes, ya que al menos un componente del entorno natural del anticuerpo no está presente. En algunos aspectos, un anticuerpo aislado es preparado por al menos un paso de purificación.

[0060] En algunas formas de realización, un anticuerpo aislado es purificado a al

menos 80%, 85%, 90%, 95%, o 99% en peso. En algunas formas de realización, un anticuerpo aislado es provisto como una solución que comprende al menos 85%, 90%, 95%, 98%, 99% to 100% en peso de un anticuerpo, donde el resto del peso comprende el peso de otros solutos disueltos en el solvente.

[0061] "Afinidad" se refiere a la fuerza de la suma total de interacciones no covalentes entre un solo sitio de unión de una molécula (por ejemplo, un anticuerpo) y su compañero de unión (por ejemplo, un antígeno). A menos que se indique lo contrario, tal como se usa en la presente, "afinidad de unión" se refiere a la afinidad de unión intrínseca, que refleja una interacción 1:1 entre los miembros de un par de unión (por ejemplo, anticuerpo y antígeno). La afinidad de una molécula X por su compañero Y puede estar representada generalmente por la constante de disociación (K_D). La afinidad se puede medir a través de métodos comunes conocidos en el arte, incluyendo los descritos en la presente. La afinidad se puede determinar, por ejemplo, usando tecnología de resonancia de plasmones de superficie (SPR, *Surface Plasmon Resonance*), tales como un instrumento Biacore®.

[0062] Con respecto a la unión de un anticuerpo to a target molécula, los términos "unión específica", "se une específicamente a", "específico/a para", "une selectivamente", y "selectivo/a para" un antígeno particular (por ejemplo, un blanco polipeptídico) o un epítopo en un antígeno particular significan que la unión es diferente de manera medible de una interacción no específica o no selectiva. La unión específica se puede medir, por ejemplo, al determinar la unión de una molécula comparada con la unión de una molécula de control. La unión específica también se puede determinar mediante la competencia con una molécula de control que es similar al blanco, tal como un exceso de blanco no marcado. En ese caso, la unión específica está indicada si la unión del blanco marcado a una sonda es inhibida competitivamente por el blanco no marcado en exceso.

[0063] El término "k_d" (seg^{-1}), tal como se usa en la presente, se refiere a la constante de tasa de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular. Este valor también se conoce como "valor k_{off}".

[0064] El término "k_a" ($M^{-1}\times seg^{-1}$), tal como se usa en la presente, se refiere a la constante de tasa de asociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular. Este valor también se conoce como "valor k_{on}".

[0065] El término "K_D" (M), tal como se usa en la presente, se refiere a la constante

en equilibrio de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular. $K_D = k_d/k_a$.

[0066] El término "K_A" (M^{-1}), tal como se usa en la presente, se refiere a la constante en equilibrio de asociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular. $K_A = k_a/k_d$.

[0067] Un anticuerpo "madurado en afinidad" es aquél con una o más alteraciones en una o más CDRs o FRs que genera una mejora en la afinidad del anticuerpo por su antígeno, en comparación con un anticuerpo parental que no posee dichas una o más alteraciones. En una forma de realización, un anticuerpo madurado en afinidad tiene afinidad nanomolar o picomolar por el antígeno blanco. Los anticuerpos madurados en afinidad pueden ser producidos usando una variedad de métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, Marks et al. (*Bio/Technology*, 1992, 10:779-783, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad) describe la maduración de afinidad mediante barajado de dominios V_H y V_L. La mutagénesis aleatoria de CDR y/o residuos estructurales es descrita, por ejemplo, por Barbas et al. (*Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1994, 91:3809-3813); Schier et al., *Gene*, 1995, 169:147-155; Yelton et al., *J. Immunol.*, 1995, 155:1994-2004; Jackson et al., *J. Immunol.*, 1995, 154:3310-33199; y Hawkins et al, *J. Mol. Biol.*, 1992, 226:889-896, cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

[0068] Cuando se usa en la presente en el contexto de dos o más anticuerpos, el término "compite con" o "compiten en forma cruzada con" indica que dichos dos o más anticuerpos compiten por unirse a un antígeno (por ejemplo, CD39). En un ensayo de ejemplo, la CD39 es dispuesta sobre una placa y se permite que se une primero a un anticuerpo, y luego se agrega un segundo anticuerpo marcado. Si la presencia del primer anticuerpo reduce la unión del segundo anticuerpo, entonces los anticuerpos compiten. El término "compite con" también incluye combinaciones de anticuerpos donde un anticuerpo reduce la unión del otro anticuerpo, pero donde no se observa competencia cuando los anticuerpos se agregan en orden invertido. No obstante, en algunas formas de realización, el primer y el segundo anticuerpos inhiben la unión entre sí, independientemente del orden en el que se agregan. En algunas formas de realización, un anticuerpo reduce la unión de otro anticuerpo a su antígeno en al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o al menos 90%.

[0069] El término "epítopo" significa una porción de un antígeno capaz de unirse específicamente a un anticuerpo. Los epítopos frecuentemente consisten en residuos de

aminoácidos accesibles a superficie y/o cadenas laterales de azúcar, y pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, así como también características de carga específicas. Los epítopos conformacionales y no conformacionales se distinguen por el hecho de que la unión a los primeros pero no a los últimos se pierde en presencia de solventes desnaturalizantes. Un epítopo puede comprender residuos de aminoácidos que participan directamente en la unión, y otros residuos de aminoácidos, que no participan directamente en la unión. El epítopo al cual un anticuerpo se une puede determinarse usando técnicas conocidas para la determinación del epítopo tales como, por ejemplo, evaluación para determinar la unión del anticuerpo a variantes de CD39 con diferentes mutaciones puntuales.

[0070] El "porcentaje de identidad" o "identidad porcentual" entre una secuencia de polipéptidos y una secuencia de referencia se define como el porcentaje de residuos de aminoácidos en la secuencia de polipéptidos que es idéntico al de los residuos de aminoácidos de la secuencia de referencia, después de alinear las secuencias e introducir espacios, de ser necesario, para alcanzar un porcentaje máximo de identidad de secuencia. La alineación a los efectos de determinar el porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos se puede alcanzar de diversas maneras que se encuentran dentro del conocimiento en la materia, por ejemplo, usando programas de computación disponibles al público tales como el software BLAST, BLAST-2, ALIGN, MEGALIGN (DNASTAR), CLUSTALW, o CLUSTAL OMEGA. Las personas versadas en el arte pueden determinar parámetros apropiados para alinear las secuencias, incluyendo cualesquiera algoritmos necesarios para alcanzar máxima alineación sobre la longitud completa de las secuencias que se están comparando.

[0071] Una "sustitución conservativa" o una "sustitución de aminoácidos conservativa," se refiere a la sustitución de uno o más aminoácidos con uno o más aminoácidos química o funcionalmente similares. Son ampliamente conocidas en el arte las tablas de sustituciones conservativas que proveen aminoácidos similares. Las secuencias de polipéptidos que tienen dichas sustituciones son conocidas como "variantes conservativamente modificadas". Dichas variantes conservativamente modificadas se suman a, y no excluyen, las variantes polimórficas, homólogos interespecies, y alelos. A modo de ejemplo, los siguientes grupos de aminoácidos se consideran sustituciones conservativas entre sí.

Residuos ácidos	D y E
Residuos básicos	K, R, y H
Residuos no cargados hidrófilos	S, T, N, y Q
Residuos no cargados alifáticos	G, A, V, L, y I
Residuos no cargados no polares	C, M, y P
Residuos aromáticos	F, Y, y W

Residuos que contienen grupo alcohol	S y T
Residuos alifáticos	I, L, V, y M
Residuos asociados por cicloalquenilo	F, H, W, e Y
Residuos hidrófobos	A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W, e Y
Residuos de carga negativa	D y E
Residuos polares	C, D, E, H, K, N, Q, R, S, y T
Residuos de carga positiva	H, K, y R
Residuos pequeños	A, C, D, G, N, P, S, T, y V
Residuos muy pequeños	A, G, y S
Residuos que participan en la formación de giros reversos	A, C, D, E, G, H, K, N, Q, R, S, P, y T
Residuos flexibles	Q, T, K, S, G, P, D, E, y R

Grupo 1	A, S, y T
Grupo 2	D y E
Grupo 3	N y Q
Grupo 4	R y K
Grupo 5	I, L, y M
Grupo 6	F, Y, y W

Grupo A	A y G
Grupo B	D y E
Grupo C	N y Q
Grupo D	R, K, y H
Grupo E	I, L, M, V
Grupo F	F, Y, y W
Grupo G	S y T
Grupo H	C y M

Las sustituciones conservativas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en Creighton, *Proteins: Structures y Molecular Properties* 2da ed. (1993) W. H. Freeman & Co., New York, NY. Un anticuerpo generado al realizar una o más sustituciones conservativas de residuos de aminoácidos en un anticuerpo parental se denomina “variante conservativamente modificada”.

[0072] El término “aminoácido” se refiere a los veinte aminoácidos comunes de origen natural. Los aminoácidos de origen natural incluyen alanina (Ala; A), arginina (Arg; R), asparagina (Asn; N), ácido aspártico (Asp; D), cisteína (Cys; C); ácido glutámico (Glu; E), glutamina (Gln; Q), Glicina (Gly; G); histidina (His; H), isoleucina (Ile; I), leucina (Leu; L), lisina (Lys; K), metionina (Met; M), fenilalanina (Phe; F), prolina (Pro; P), serina (Ser; S), treonina (Thr; T), triptófano (Trp; W), tirosina (Tyr; Y), y valina (Val; V).

[0073] “Tratar” o el “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en ciertas formas de realización, a aliviar una enfermedad o trastorno que existe en un sujeto. En otra forma de realización, “tratar” o “tratamiento” incluye aliviar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra forma de realización más, “tratar” o “tratamiento” incluye modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible) o fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra forma de realización, “tratar” o “tratamiento” incluye retardar o prevenir el inicio de la enfermedad o el trastorno.

[0074] Tal como se usa en la presente, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” o “cantidad efectiva” se refiere a una cantidad de un anticuerpo o una composición que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para tratar una enfermedad o un trastorno.

[0075] Tal como se usa en la presente, el término “sujeto” hace referencia a un mamífero. Los sujetos de ejemplo incluyen, mas no se limitan a, humanos, monos, perros, gatos, ratones, ratas, vacas, caballos, camellos, aves, cabras y ovejas. En ciertas formas de realización, el sujeto es un humano. En algunas formas de realización, el sujeto tiene cáncer, una enfermedad o afección autoinmunitaria, y/o una infección que puede tratarse con un anticuerpo provisto en la presente. En algunas formas de realización, el sujeto es un humano que se sospecha tiene cáncer, una enfermedad o afección autoinmunitaria, y/o una infección.

2. Anticuerpos

[0076] En la presente se proveen anticuerpos que unen selectivamente CD39 humana, así como también los ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos. En algunos aspectos, el anticuerpo se une selectivamente al dominio extracelular de CD39 humana.

[0077] En algunas formas de realización, el anticuerpo se une a homólogos de CD39 humana. En algunos aspectos, el anticuerpo se une a un homólogo de CD39 humana de una especie que se selecciona entre monos, ratones, perros, gatos, ratas, vacas, caballos, cabras

y ovejas. En algunos aspectos, el homólogo es un homólogo de mono Cynomolgus. En algunos aspectos, el homólogo es un homólogo de murino.

[0078] En algunas formas de realización, el anticuerpo tiene una o más CDRs que tienen longitudes particulares, en términos del número de residuos de aminoácidos. En algunas formas de realización, la CDR-H1 según Chothia del anticuerpo tiene 6, 7, 8, o 9 residuos de longitud. En algunas formas de realización, la CDR-H1 según Kabat del anticuerpo tiene 4, 5, 6, o 7 residuos de longitud. En algunas formas de realización, la CDR-H2 según Chothia del anticuerpo tiene 5, 6, o 7 residuos de longitud. En algunas formas de realización, la CDR-H2 según Kabat del anticuerpo tiene 15, 16, 17, o 18 residuos de longitud. En algunas formas de realización, la CDR-H3 según Kabat/Chothia del anticuerpo tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 residuos de longitud.

[0079] En algunos aspectos, la CDR-L1 según Kabat/Chothia del anticuerpo tiene 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16 residuos de longitud. En algunos aspectos, la CDR-L2 según Kabat/Chothia del anticuerpo tiene 6, 7, o 8 residuos de longitud. En algunos aspectos, la CDR-L3 según Kabat/Chothia del anticuerpo tiene 8, 9, 10, 11, o 12 residuos de longitud.

[0080] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una cadena liviana. En algunos aspectos, la cadena liviana es una cadena liviana kappa. En algunos aspectos, la cadena liviana es una cadena liviana lambda.

[0081] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende a cadena pesada. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgA. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgD. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgE. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgM. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG1. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG2. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG3. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG4. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgA1. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgA2.

[0082] En algunas formas de realización, el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fv'. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fab. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento $F(ab')_2$. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fab′. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento scFv

(sFv). En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento scFv-Fc.

[0083] En algunas formas de realización, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas formas de realización, el anticuerpo es un anticuerpo policlonal.

[0084] En algunas formas de realización, el anticuerpo es un anticuerpo quimérico. En algunas formas de realización, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En algunas formas de realización, el anticuerpo es un anticuerpo humano.

[0085] En algunas formas de realización, el anticuerpo es un anticuerpo madurado en afinidad. En algunos aspectos, el anticuerpo es un anticuerpo madurado en afinidad derivado de una secuencia ilustrativa provista en esta invención.

[0086] En algunos aspectos, el anticuerpo inhibe la conversión por CD39 de ATP en ADP y/o ADP en AMP. En algunos aspectos, el anticuerpo disminuye los niveles de fosfato, ADP, AMP, y/o adenosina y/o incrementa los niveles de ATP.

[0087] En algunas formas de realización, el anticuerpo incrementa la proliferación de células T $CD4^+$ y $CD8^+$ estimuladas. En algunas formas de realización, el anticuerpo incrementa la secreción de PBMC estimulada de INF-γ, TNF-α, IL-2, y/o IL-1β.

[0088] En algunas formas de realización, el anticuerpo incrementa una función de las células efectoras T. En algunas formas de realización, el anticuerpo disminuye el número de células T reguladoras en los tejidos o en la circulación. En algunas formas de realización, el anticuerpo suprime la actividad de una célula T o célula reguladora. En algunas formas de realización, el anticuerpo incrementa la función de las células B. En algunas formas de realización, el anticuerpo incrementa la función de las células presentadoras de antígenos. En algunas formas de realización, el anticuerpo disminuye o previene la activación de células T específicas para fosfo-antígeno seleccionadas entre células MAIT y células T gamma delta.

[0089] En algunos aspectos, la disminución es aproximadamente igual o inferior a una disminución del 10%, aproximadamente igual o inferior a una disminución del 20%, aproximadamente igual o inferior a una disminución del 30%, aproximadamente igual o inferior a una disminución del 40%, aproximadamente igual o inferior a una disminución del 50%, aproximadamente igual o inferior a una disminución del 60%, aproximadamente igual o inferior a una disminución del 70%, aproximadamente igual o inferior a una disminución

del 80%, aproximadamente igual o inferior a una disminución del 90%, o aproximadamente una disminución completa. En algunos aspectos, el incremento es aproximadamente igual o superior a un incremento del 10%, aproximadamente igual o superior a un incremento del 20%, aproximadamente igual o superior a un incremento del 30%, aproximadamente igual o superior a un incremento del 40%, aproximadamente igual o superior a un incremento del 50%, aproximadamente igual o superior a un incremento del 60%, aproximadamente igual o superior a un incremento del 70%, aproximadamente igual o superior a un incremento del 80%, aproximadamente igual o superior a un incremento del 90%, o un incremento completo.

[0090] Dado que la CD39 degrada ATP y ADP en adenosina, la CD39 puede ser vista como un interruptor inmunológico que cambia la actividad de la célula inmunitaria proinflamatoria dirigida por ATP hacia un estado antiinflamatorio mediado por adenosina. La CD39 participa en la regulación de la función de varios tipos de células inmunitarias, incluyendo linfocitos, neutrófilos, monocitos/macrófagos, células dendríticas, y células endoteliales y cambiar el interruptor puede tener un impacto significativo sobre la enfermedad. Por ejemplo, la generación de adenosina vía la CD39 es reconocida como un mecanismo fundamental de la función inmunosupresora de la célula T reguladora (Treg).

[0091] Los anticuerpos provistos en la presente pueden ser útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades y afecciones, incluyendo cáncer, enfermedades autoinmunitarias, e infecciones. En algunas formas de realización, el anticuerpo inhibe la función de CD39 en las células tumorales. En algunas formas de realización, el anticuerpo inhibe la angiogénesis.

[0092] La frecuencia de Tregs $CD39^+$ y la expresión sobre la superficie celular se incrementa en ciertos cánceres humanos, y la importancia de Tregs $CD39^+$ en promover el crecimiento del tumor y la metástasis ha sido demostrada usando varios modelos *in vivo*. La tinción inmunohistoquímica de los tejidos normales y tumorales ha revelado que la expresión de CD39 es significativamente superior en varios tipos de cánceres humanos en comparación con los tejidos normales. En los especímenes de cáncer, la CD39 es expresada mediante la infiltración de linfocitos, estromas tumorales y/o células tumorales. La CD39 en las células cancerosas despliega actividad de la ATPasa y genera adenosina. Las células cancerosas $CD39^+$ inhibieron la proliferación de las células T CD4 y CD8 y la generación de células T

CD8 efectoras citotóxicas (CTL) en forma dependiente de CD39 y adenosina.

2.1. Secuencias CDR-H3

[0093] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 82-109. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 82. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 83. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 84. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 85. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 86. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 88. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 89. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 90. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 91. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 92. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 93. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 94. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 95. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 96. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 97. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende,

consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 98. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 99. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 100. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 101. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 102. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 103. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 104. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 105. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 106. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 107. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 108. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 109.

[0094] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia CDR-H3 ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad con cualquiera de las secuencias CDR-H3 ilustrativas provistas en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias CDR-H3 ilustrativas provistas en esta invención, con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

2.2. Secuencias V_H que comprenden CDRs ilustrativas

[0095] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una o más secuencias CDR-H que comprenden, consisten en, o consisten

esencialmente en una o más secuencias CDR-H ilustrativas provistas en esta invención, y variantes de las mismas.

2.2.1. Secuencias V_H que comprenden CDRs según Kabat ilustrativas

[0096] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una o más secuencias CDR-H según Kabat que comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en una o más secuencias CDR-H según Kabat ilustrativas provistas en esta invención, y variantes de las mismas.

2.2.1.1.CDR-H3 según Kabat

[0097] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 82-109. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 82. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 83. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 84. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 85. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 86. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 88. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 89. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 90. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste

en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 91. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 92. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 93. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 94. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 95. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 96. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 97. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 98. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 99. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 100. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 101. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 102. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 103. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 104. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 105. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una

secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 106. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 107. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 108. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 109.

2.2.1.2.CDR-H2 según Kabat

[0098] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 63-81. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 63. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 64. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 65. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 66. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 67. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 68. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 69. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 70. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 71. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una

secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 72. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 73. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 74. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 75. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 76. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 77. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 78. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 79. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 80. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 81.

2.2.1.3.CDR-H1 según Kabat

[0099] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende a secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 25-45. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 25. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 26. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste

esencialmente en la SEQ ID NO: 27. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 28. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 29. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 30. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 31. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 32. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 33. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 34. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 35. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 36. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 37. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 38. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 39. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 40. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 41. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según

Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 42. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 43. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 44. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 45.

2.2.1.4. CDR-H3 según Kabat + CDR-H2 según Kabat

[00100] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 82-109, y una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 63-81. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 según Kabat y la secuencia CDR-H2 según Kabat pertenecen ambas a una única secuencia V_H ilustrativa provista en esta invención. Por ejemplo, en algunos aspectos, CDR-H3 Kabat y CDR-H2 según Kabat pertenecen ambas a una única secuencia V_H ilustrativa seleccionada entre SEQ ID NOs: 179-218.

2.2.1.5. CDR-H3 según Kabat + CDR-H1 según Kabat

[00101] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 82-109, y una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 25-45. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 según Kabat y la secuencia CDR-H1 según Kabat pertenecen ambas a una única secuencia V_H ilustrativa provista en esta invención. Por ejemplo, en algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 según Kabat y CDR-H1 según Kabat pertenecen ambas a una única secuencia V_H ilustrativa seleccionada entre SEQ ID NOs: 179-218.

2.2.1.6. CDR-H1 según Kabat + CDR-H2 según Kabat

[00102] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste

esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 25-45 y una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 63-81. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Kabat y la secuencia CDR-H2 según Kabat pertenecen ambas a una única secuencia V_H ilustrativa provista en esta invención. Por ejemplo, en algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Kabat y la secuencia CDR-H2 según Kabat pertenecen ambas a una única secuencia V_H ilustrativa seleccionada entre SEQ ID NOs: 179-218.

2.2.1.7. CDR-H1 según Kabat + CDR-H2 según Kabat + CDR-H3 según Kabat

[00103] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 25-45, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 63-81, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 82-109. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Kabat, la secuencia CDR-H2 según Kabat, y la secuencia CDR-H3 según Kabat pertenecen todas a una única secuencia V_H ilustrativa provista en esta invención. Por ejemplo, en algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Kabat, la secuencia CDR-H2 según Kabat, y la secuencia CDR-H3 según Kabat pertenecen todas a una única secuencia V_H ilustrativa seleccionada entre SEQ ID NOs: 179-218.

[00104] En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 25, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 63, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 64, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 83. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 27, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 65, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 84. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26,

una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 64, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 85. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 64, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 86. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 25, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 66, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 65, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 27, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 65, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 28, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 67, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 29, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 68, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 64, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 30, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 31, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 88. En algunos aspectos, el anticuerpo

comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 32, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 71, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 89. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 33, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 90. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 34, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 72, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 91. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 30, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 71, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 92. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 35, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 93. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 33, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 92. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 36, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 72, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 30, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 73, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 37, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 74, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ

ID NO: 75, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 94. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 39, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 76, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 95. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 40, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 76, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 96. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 39, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 76, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 94. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 97. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 41, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 98. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 41, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 99. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 41, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 100. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 75, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 101. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 42, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 78, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 102. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que

comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 75, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 103. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 43, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 79, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 104. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 103. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 106. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 107. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 44, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 80, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 108. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 45, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 81, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 109.

[00105] En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 65, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 83. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 65, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 84. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según

Kabat que comprende la SEQ ID NO: 65, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 85. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 65, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 86. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 64, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 84. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 64, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 86. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 27, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 65, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 83. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 27, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 65, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 86. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 30, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 71, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 93. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 30, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 73, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 30, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 72, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 30, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia

V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 31, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 31, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 71, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 32, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 71, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 33, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 71, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 33, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 72, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 33, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 33, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 71, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 93. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 33, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 93. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 34, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 72, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 30, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 71, y una secuencia

CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 35, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 35, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 90. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 30, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 39, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 76, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 94.

2.2.1.8.Variantes de secuencias V_H que comprenden CDRs según Kabat ilustrativas

[00106] En algunas formas de realización, las secuencias V_H provistas en la presente comprenden una variante de una secuencia CDR-H3, CDR-H2, y/o CDR-H1 según Kabat ilustrativa provista en esta invención.

[00107] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 según Kabat comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia CDR-H3 según Kabat ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 según Kabat comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad con cualquiera de las secuencias CDR-H3 según Kabat ilustrativas provistas en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 según Kabat comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias CDR-H3 según Kabat ilustrativas provistas en esta invención, con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

[00108] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H2 según Kabat comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia CDR-H2 según Kabat ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H2 según

Kabat comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad con cualquiera de las secuencias CDR-H2 según Kabat ilustrativas provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H2 según Kabat comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias CDR-H2 según Kabat ilustrativas provistas en esta invención, con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

[00109] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Kabat comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia CDR-H1 según Kabat ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Kabat comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad con cualquiera de las secuencias CDR-H1 según Kabat ilustrativas provistas en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Kabat comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias CDR-H1 según Kabat ilustrativas provista en esta invención, con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

2.2.2. Secuencias V_H que comprenden CDRs según Chothia ilustrativas

[00110] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una o más secuencias CDR-H según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una o más secuencias CDR-H según Chothia ilustrativas provistas en esta invención, y variantes de las mismas.

2.2.2.1.CDR-H3 según Chothia

[00111] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 82-109. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 82. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 83. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que

comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 84. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 85. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 86. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 87. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 88. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 89. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 90. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 91. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 92. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 93. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 94. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 95. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 96. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 97. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente

en la SEQ ID NO: 98. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 99. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 100. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 101. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 102. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 103. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 104. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 105. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 106. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 107. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 108. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 109.

2.2.2.2. CDR-H2 según Chothia

[00112] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 46-62. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 46. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una

secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 47. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 48. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 49. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 50. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 51. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 52. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 53. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 54. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 55. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 56. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 57. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 58. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 59. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 60. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID

NO: 61. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 62.

2.2.2.3.CDR-H1 según Chothia

[00113] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 1-24. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 2. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 3. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 4. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 6. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 7. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 8. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 9. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 10. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 11. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia

CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 12. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 13. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 14. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 15. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 16. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 17. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 18. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 19. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 20. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 21. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 22. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 23. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 24.

2.2.2.4.CDR-H3 según Chothia + CDR-H2 según Chothia

[00114] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 82-109, y una

secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 46-62. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 según Chothia y la secuencia CDR-H2 según Chothia pertenecen ambas a una única secuencia V_H ilustrativa provista en esta invención. Por ejemplo, en algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 según Chothia y la secuencia CDR-H2 según Chothia pertenecen ambas a una única secuencia V_H ilustrativa seleccionada entre SEQ ID NOs: 179-218.

2.2.2.5.CDR-H3 según Chothia + CDR-H1 según Chothia

[00115] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 82-109, y una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 1-24. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 según Chothia y la secuencia CDR-H1 según Chothia pertenecen ambas a una única secuencia V_H ilustrativa provista en esta invención. Por ejemplo, en algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 según Chothia y la secuencia CDR-H1 según Chothia pertenecen ambas a una única secuencia V_H ilustrativa seleccionada entre SEQ ID NOs: 179-218.

2.2.2.6. CDR-H1 según Chothia + CDR-H2 según Chothia

[00116] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 1-24 y una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 46-62. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Chothia y la secuencia CDR-H2 según Chothia pertenecen ambas a una única secuencia V_H ilustrativa provista en esta invención. Por ejemplo, en algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Chothia y la secuencia CDR-H2 según Chothia pertenecen ambas a una única secuencia V_H ilustrativa seleccionada entre SEQ ID NOs: 179-218.

2.2.2.7. CDR-H1 según Chothia + CDR-H2 según Chothia + CDR-H3 según Chothia

[00117] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 1-24, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en

una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 46-62, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 82-109. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Chothia, secuencia CDR-H2 según Chothia, y secuencia CDR-H3 según Chothia pertenecen todas a una única secuencia V_H ilustrativa provista en esta invención. Por ejemplo, en algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Chothia, secuencia CDR-H2 según Chothia, y secuencia CDR-H3 según Chothia pertenecen todas a una única secuencia V_H ilustrativa seleccionada entre SEQ ID NOs: 179-218.

[00118] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 1, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 47, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 83. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 1, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 84. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 47, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 85. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 3, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 47, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 86. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 4, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia

CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 5, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 49, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 6, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 50, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 47, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 7, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 8, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 88. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 9, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 53, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 89. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 10, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 90. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 11, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 54, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 91. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 12, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 53, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende

la SEQ ID NO: 92. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 13, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 93. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 10, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 92. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 14, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 54, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 15, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 55, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 16, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 56, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 94. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 18, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 57, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 95. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 19, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 57, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 96. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 21, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 57, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 94. En algunas formas de

realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 97. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 22, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 98. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 22, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 99. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 22, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 100. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 101. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 59, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 102. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 103. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 23, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 60, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 104. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 105. En algunas formas de realización, el

anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 106. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 107. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 61, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 108. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 62, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 109.

[00119] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 83. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 84. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 85. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 86. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 47, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 84. En algunas formas de

realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 47, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 86. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 1, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 83. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 1, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 86. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 10, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 53, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 93. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 10, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 55, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 10, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 54, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 10, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 8, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 8, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 53, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia

V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 9, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 53, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 10, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 53, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 10, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 54, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 10, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 10, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 53, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 93. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 10, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 93. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 11, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 54, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 12, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 53, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 13, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-

H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 13, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 90. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 15, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 18, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 57, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 94.

2.2.2.8.Variantes de secuencias V_H que comprenden CDRs según Chothia ilustrativas

[00120] En algunas formas de realización, las secuencias V_H provistas en la presente comprenden una variante de una secuencia CDR-H3, CDR-H2, y/o CDR-H1 según Chothia ilustrativa provista en esta invención.

[00121] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 según Chothia comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia CDR-H3 según Chothia ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 según Chothia comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad con cualquiera de las secuencias CDR-H3 según Chothia ilustrativas provistas en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 según Chothia comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias CDR-H3 ilustrativas según Chothia provistas en esta invención, con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

[00122] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H2 según Chothia comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia CDR-H2 según Chothia ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H2 según Chothia comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad con cualquiera de las secuencias CDR-H2 según Chothia ilustrativas provistas en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H2 según Chothia comprende, consiste en, o consiste esencialmente en

cualquiera de las secuencias CDR-H2 según Chothia ilustrativas provistas en esta invención, con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

[00123] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Chothia comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia CDR-H1 según Chothia ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Chothia comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad con cualquiera de las secuencias CDR-H1 según Chothia ilustrativas provistas en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H1 según Chothia comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias CDR-H1 según Chothia ilustrativas provistas en esta invención, con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

2.3. Secuencias V_H

[00124] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 179-218. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 179. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 180. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 181. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 182. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 183. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 184. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 185. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 186. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 187. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la

SEQ ID NO: 188. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 189. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 190. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 191. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 192. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 193. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 194. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 195. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 196. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 197. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 198. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 199. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 200. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 201. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 202. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 203. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 204. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 205. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 206. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 207. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la

SEQ ID NO: 208. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 209. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 210. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 211. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 212. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 213. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 214. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 215. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 216. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 217. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 218.

2.3.1. Variantes de secuencias V_H

[00125] En algunas formas de realización, las secuencias V_H provistas en la presente comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en una variante de una secuencia V_H ilustrativa provista en esta invención.

[00126] En algunos aspectos, la secuencia V_H comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia V_H ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia V_H comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 99,5% de identidad con cualquiera de las secuencias V_H ilustrativas provistas en esta invención.

[00127] En algunas formas de realización, la secuencia V_H comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias V_H ilustrativas provistas en esta invención, 20 o menos, 19 o menos, 18 o menos, 17 o menos, 16 o menos, 15 o menos, 14 o menos, 13 o menos, 12 o menos, 11 o menos, 10 o menos, 9 o menos, 8 o menos, 7 o menos, 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, 2 o menos, o 1 o menos sustituciones de

aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

2.4. Secuencias CDR-L3

[00128] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en

la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 166.

[00129] En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia CDR-L3 ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad con cualquiera de las secuencia CDR-L3 ilustrativas provistas en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias CDR-L3 ilustrativas provistas en esta invención, con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

2.5. Secuencias V_L que comprenden CDRs ilustrativas

[00130] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una o más secuencias CDR-L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en uno o más secuencias CDR-L ilustrativas provistas en esta invención, y variantes de las mismas.

2.5.1. CDR-L3

[00131] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 154. En algunos

aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 166.

2.5.2. CDR-L2

[00132] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 125-140. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 125. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 126. En algunos

aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 127. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 128. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 129. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 130. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 131. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 132. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 133. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 134. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 135. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 136. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 137. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 138. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 139. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 140.

2.5.3. CDR-L1

[00133] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 110-124. En algunos

aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 110. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 111. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 112. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 113. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 114. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 115. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 116. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 117. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 118. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 119. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 120. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 121. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 122. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 123. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 124.

2.5.4. CDR-L3 + CDR-L2

[00134] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_L

que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 141-166 y una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 125-140. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 y la secuencia CDR-L2 pertenecen ambas a una única secuencia V_L ilustrativa provista en esta invención. Por ejemplo, en algunos aspectos, CDR-L3 y CDR-L2 pertenecen ambas a una única secuencia V_L ilustrativa seleccionada entre SEQ ID NOs: 219-248.

2.5.5. CDR-L3 + CDR-L1

[00135] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 141-166 y una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 110-124. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 y la secuencia CDR-L1 pertenecen ambas a una única secuencia V_L ilustrativa provista en esta invención. Por ejemplo, en algunos aspectos, la CDR-L3 y CDR-L1 pertenecen ambas a una única secuencia V_L ilustrativa seleccionada entre SEQ ID NOs: 219-248.

2.5.6. CDR-L1 + CDR-L2

[00136] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 110-124 y una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 125-140. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L1 y la secuencia CDR-L2 pertenecen ambas a una única secuencia V_L ilustrativa provista en esta invención. Por ejemplo, en algunos aspectos, la CDR-L1 y CDR-L2 pertenecen ambas a una única secuencia V_L ilustrativa seleccionada entre SEQ ID NOs: 219-248.

2.5.7. CDR-L1 + CDR-L2 + CDR-L3

[00137] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 110-124, una secuencia CDR-L2 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 125-140, y una secuencia CDR-L3 que comprende,

consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L1, secuencia CDR-L2, y secuencia CDR-L3 pertenecen todas a una única secuencia V_L ilustrativa provista en esta invención. Por ejemplo, en algunos aspectos, la CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 pertenecen todas a una única secuencia V_L ilustrativa seleccionada entre SEQ ID NOs: 219-248.

[00138] En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 111, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 126, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 127, y una secuencia CDR-L3 que comprende secuencia seleccionada entre SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 112, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 128, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 111, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 126, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 113, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 129, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 114, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 130, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que

comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 116, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 132, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 117, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 133, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 134, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 135, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 135, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 136, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 119, una

secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 120, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 137, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 122, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 135, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 139, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 123, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 140, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 139, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia

V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 120, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 137, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 124, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 166.

[00139] En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 128, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 126, y una secuencia CDR-L3 que comprende secuencia seleccionada entre SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 116, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 117, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 134, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 150.

2.5.8. Variantes de secuencias V_L que comprenden CDR-L ilustrativas

[00140] En algunas formas de realización, las secuencias V_L provistas en la presente comprenden una variante de una secuencia CDR-L3, CDR-L2 y/o CDR-L1 ilustrativa provista en esta invención.

[00141] En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia CDR-L3 ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad con cualquiera de las secuencias CDR-L3 ilustrativas provistas en esta invención.

En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias CDR-L3 ilustrativas provista en esta invención, con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

[00142] En algunos aspectos, la secuencia CDR-L2 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia CDR-L2 ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L2 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad con cualquiera de las secuencias CDR-L2 ilustrativas provistas en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L2 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias CDR-L2 ilustrativas provistas en esta invención, con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

[00143] En algunos aspectos, la secuencia CDR-L1 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia CDR-L1 ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L1 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad con cualquiera de las secuencias CDR-L1 ilustrativas provistas en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L1 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en con cualquiera de las secuencias CDR-L1 ilustrativas provistas en esta invención, con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

2.6. Secuencias V_L

[00144] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia VL que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste

en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste

en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 248.

2.6.1. Variantes de Secuencias V_L

[00145] En algunas formas de realización, las secuencias V_L provistas en la presente comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en una variante de una secuencia V_L ilustrativa provista en esta invención.

[00146] En algunos aspectos, la secuencia V_L comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia V_L ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia V_L comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 99.05% de identidad con cualquiera de las secuencias V_L ilustrativas provistas en esta invención.

[00147] En algunas formas de realización, la secuencia V_L comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias V_L ilustrativas provistas en esta invención, 20 o menos, 19 o menos, 18 o menos, 17 o menos, 16 o menos, 15 o menos, 14 o menos, 13 o menos, 12 o menos, 11 o menos, 10 o menos, 9 o menos, 8 o menos, 7 o menos, 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, 2 o menos, o 1 o menos sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

2.7. Pares

2.7.1. Pares CDR-H3 – CDR-L3

[00148] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 y una secuencia CDR-L3. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es parte de

una V_H y la secuencia CDR-L3 es parte de una V_L.

[00149] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es una secuencia CDR-H3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en SEQ ID NOs: 82-109, y la secuencia CDR-L3 es una secuencia CDR-L3 que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en SEQ ID NOs: 141-166.

[00150] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 82 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00151] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 83 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En

algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00152] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 84 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la

secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00153] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 85 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00154] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 86 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la

secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00155] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 87 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la

SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00156] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 88 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00157] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 89 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00158] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 90 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En

algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00159] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 91 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la

secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00160] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 92 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00161] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 93 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la

secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00162] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 94 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la

SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00163] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 95 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00164] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 96 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la

SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00165] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 97 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En

algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00166] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 98 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00167] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 99 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En

algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00168] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 100 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la

secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00169] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 101 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00170] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 102 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la

secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00171] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 103 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la

SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00172] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 104 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00173] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 105 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00174] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 106 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En

algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00175] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 107 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la

secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00176] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 108 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

[00177] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 es la SEQ ID NO: 109 y la secuencia CDR-L3 se selecciona entre SEQ ID NOs: 141-166. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, la

secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 es la SEQ ID NO: 166.

2.7.1.1.Variantes de pares CDR-H3 – CDR-L3

[00178] En algunas formas de realización, los pares CDR-H3 – CDR-L3 provistos en la presente comprenden una variante de una secuencia CDR-H3 y/o CDR-L1 ilustrativa provista en esta invención.

[00179] En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia CDR-H3 ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad con cualquiera de las secuencias CDR-H3 ilustrativas provistas en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-H3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias CDR-H3 ilustrativas provistas en esta invención, con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

[00180] En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia CDR-L3 ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de

identidad con cualquiera de las secuencias CDR-L3 ilustrativas provistas en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia CDR-L3 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias CDR-L3 ilustrativas provistas en esta invención, con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

2.7.2. Pares V_H – V_L

[00181] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia V_H y una secuencia V_L.

[00182] En algunos aspectos, la secuencia V_H es una secuencia V_H que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en SEQ ID NOs: 179-218 y la secuencia V_L es una secuencia V_L que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en SEQ ID NOs: 219-248.

[00183] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 179 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00184] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 180 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00185] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 181 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00186] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 182 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00187] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 183 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00188] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 184 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00189] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 185 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00190] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 186 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00191] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 187 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00192] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 188 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00193] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 189 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00194] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 190 y la secuencia

V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00195] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 191 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00196] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 192 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00197] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 193 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00198] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 194 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00199] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 195 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00200] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 196 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00201] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 197 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00202] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 198 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00203] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 199 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00204] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 200 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00205] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 201 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00206] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 202 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00207] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 203 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00208] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 204 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00209] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 205 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00210] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 206 y la secuencia

V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00211] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 207 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00212] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 208 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00213] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 209 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00214] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 210 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00215] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 211 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00216] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 212 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00217] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 213 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00218] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 214 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00219] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 215 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00220] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 216 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00221] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 217 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos

aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

[00222] En algunos aspectos, la secuencia V_H es la SEQ ID NO: 218 y la secuencia V_L se selecciona entre SEQ ID NOs: 219-248. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 219. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 220. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 221. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 222. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 223. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 224. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 225. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 226. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 227. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 228. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 229. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 230. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 231. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 232. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 233. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 234. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 235. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 236. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 237. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 238. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 239. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 240. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 241. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 242. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 243. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 244. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 245. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 246. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 247. En algunos aspectos, la secuencia V_L es la SEQ ID NO: 248.

2.7.3. CDR-H1 + CDR-H2 + CDR-H3 + CDR-L1 + CDR-L2 + CDR-L3

[00223] En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 25, una

secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 63, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 64, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 83 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 111, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 126, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 27, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 65, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 84, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 64, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 85 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 64, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 86, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 127, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 25, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 66, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO:

125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 65, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 65, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 112, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 128, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 27, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 65, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 111, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 126, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 145. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 28, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 67, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 113, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 129, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 29, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 68, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 114, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 130, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 26, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ

ID NO: 64, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 30, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 31, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 88, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 116, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 32, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 71, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 89 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 33, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 90 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 132, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 34, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 72, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 91 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO:

148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 30, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 71, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 92 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 35, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 93 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 117, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 133, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 33, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 70, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 92 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 134, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 36, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 72, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 30, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 73, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 87 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 37, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 74, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la

SEQ ID NO: 87 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 75, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 94 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 135, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 39, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 76, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 95 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 135, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 40, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 76, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 96 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 136, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 39, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 76, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 94 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 135, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 97 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia

V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 41, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 98 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 119, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 41, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 99 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 120, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 137, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 41, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 100 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 75, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 101 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 42, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 78, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 102 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 122, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 75, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 103 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-

L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 43, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 79, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 104 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 135, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 75, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 103 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 139, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 105 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 123, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 140, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 106 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 38, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 69, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 107 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 139, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que

comprende la SEQ ID NO: 44, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 80, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 108 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 120, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 137, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 45, una secuencia CDR-H2 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 81, y una secuencia CDR-H3 según Kabat que comprende la SEQ ID NO: 109 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 124, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 166.

[00224] En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 1, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 47, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 83 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 111, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 126, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 1, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 84 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 47, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la

SEQ ID NO: 85 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 3, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 47, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 86 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 127, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 142. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 4, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 143. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 112, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 128, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 144. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 1, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 46, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 111, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 126, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO:

145. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 5, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 49, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 113, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 129, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 146. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 6, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 50, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 114, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 130, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 147. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 2, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 47, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 82, y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 110, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 141. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 7, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 8, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 88 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 116, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 9, una secuencia CDR-H2 según Chothia que

comprende la SEQ ID NO: 53, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 89 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 10, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 90 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 132, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 149. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 11, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 54, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 91 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 12, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 53, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 92 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 13, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 93 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 117, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 133, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 150. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 10, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 92 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 134,

y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 14, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 54, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 15, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 55, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 16, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 56, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 87 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 148. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 94 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 135, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 151. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 18, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 57, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 95 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 135 y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 19, una secuencia CDR-H2 según Chothia

que comprende la SEQ ID NO: 57, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 96 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 136, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 21, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 57, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 94 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 135, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 152. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 97 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 115, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 153. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 22, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 52, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 98 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 119, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 131, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 154. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 22, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 99 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 120, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 137, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 155. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 22, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 100 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que

comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 156. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 101 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 157. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 59, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 102 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 122, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 158. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 103 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 159. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 23, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 60, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 104 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 118, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 135, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 160. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 103 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 139, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 161. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una

secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 105 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 123, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 140, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 162. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 106 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 138, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 163. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 51, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 107 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 121, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 139, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 164. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 61, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 108 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 120, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 137, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 165. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una secuencia V_H que comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 17, una secuencia CDR-H2 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 62, y una secuencia CDR-H3 según Chothia que comprende la SEQ ID NO: 109 y una secuencia V_L que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 124, una secuencia CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 125, y una secuencia CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 166.

2.7.3.1.Variantes de pares $V_H – V_L$

[00225] En algunas formas de realización, los pares $V_H – V_L$ provistos en la presente

comprenden una variante de una secuencia V_H y/o V_L ilustrativa provista en esta invención.

[00226] En algunos aspectos, la secuencia V_H comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia V_H ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia V_H comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 99.1% de identidad con cualquiera de las secuencias V_H ilustrativas provistas en esta invención.

[00227] En algunas formas de realización, la secuencia V_H comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias V_H ilustrativas provistas en esta invención, 20 o menos, 19 o menos, 18 o menos, 17 o menos, 16 o menos, 15 o menos, 14 o menos, 13 o menos, 12 o menos, 11 o menos, 10 o menos, 9 o menos, 8 o menos, 7 o menos, 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, 2 o menos, o 1 o menos sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

[00228] En algunos aspectos, la secuencia V_L comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una variante de una secuencia V_L ilustrativa provista en esta invención. En algunos aspectos, la secuencia V_L comprende, consiste en, o consiste esencialmente en una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 99,05% de identidad con cualquiera de las secuencias V_L ilustrativas provistas en esta invención.

[00229] En algunas formas de realización, la secuencia V_L comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de las secuencias V_L ilustrativas provistas en esta invención, 20 o menos, 19 o menos, 18 o menos, 17 o menos, 16 o menos, 15 o menos, 14 o menos, 13 o menos, 12 o menos, 11 o menos, 10 o menos, 9 o menos, 8 o menos, 7 o menos, 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, 2 o menos, o 1 o menos sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservativas.

2.7.4 HC + LC

[00230] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende o consiste en una o más cadenas pesadas que consisten en una secuencia HC y una o más cadenas livianas que consisten en una secuencia LC. En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende o consiste en dos cadenas pesadas idénticas que consisten en una secuencia HC y dos cadenas

livianas idénticas que consisten en una secuencia LC.

[00231] En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 295, o SEQ ID NO: 297 y la secuencia LC es una secuencia LC que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 280, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 296, o SEQ ID NO: 298. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 295, o SEQ ID NO: 297 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 280, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 296, o SEQ ID NO: 298.

[00232] En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 255 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 256. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 257 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 258. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 259 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 260. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 261 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste

en la SEQ ID NO: 262. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 263 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 264. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 265 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 266. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 267 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 268. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 269 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 270. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 271 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 272. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 273 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 274. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 275 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 276. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 277 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 278. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 279 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 280. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 281 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 282. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 283 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 284. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 285 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 286. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 287 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 288. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 289 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 290. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 291 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 292. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 293 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste

en la SEQ ID NO: 294. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 295 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 296. En algunas formas de realización, la secuencia HC es una secuencia HC que consiste en la SEQ ID NO: 297 y la secuencia LC es una secuencia LC que consiste en la SEQ ID NO: 298.

2.8. Secuencias consenso

[00233] En algunas formas de realización, en la presente se proveen anticuerpos anti-CD39 que comprenden una o más secuencias definidas por las secuencia consenso. Cada secuencia consenso se basa, al menos en parte, en una o más alineaciones de dos o más secuencias CDR anti-CD39 útiles provistas en esta invención. Sobre la base de dichas alineaciones, la persona versada en el arte reconocería que diferentes residuos de aminoácidos pueden ser útiles en ciertas posiciones de las CDRs. Por consiguiente, cada secuencia consenso abarca dos o más secuencias CDR anti-CD39 útiles.

2.8.1. Secuencias consenso CDR-H3

[00234] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 definida por la secuencia consenso G-K-R-E-G-G-T-E-Y-L-R-У$_{12}$ (SEQ ID NOS: 82-86), donde У$_{12}$ es H, K, S, N, o V.

[00235] En algunos aspectos, У$_{12}$ es H. En algunos aspectos, У$_{12}$ es K. En algunos aspectos, У$_{12}$ es S. En algunos aspectos, У$_{12}$ es N. En algunos aspectos, У$_{12}$ es V.

[00236] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 definida por la secuencia consenso E-S-G-Φ$_4$-Y-R-D-H-R-L-Φ$_{11}$-V (SEQ ID NOS: 94-96), donde Φ$_4$ es G o T y Φ$_{11}$ es D o G.

[00237] En algunos aspectos, Φ$_4$ es G cuando Φ$_{11}$ es D o G. En algunos aspectos, Φ$_{11}$ es D cuando Φ$_4$ es G o T.

[00238] En algunos aspectos, Φ$_4$ es G y Φ$_{11}$ es D. En algunos aspectos, Φ$_4$ es T y Φ$_{11}$ es D. En algunos aspectos, Φ$_4$ es G y Φ$_{11}$ es G.

[00239] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H3 definida por la secuencia consenso G-G-A-K-Y-A-Э$_7$-Э$_8$-Э$_9$-G-M-D-V (SEQ ID NOS: 87-93), donde Э$_7$ es S, V, G, o R; Э$_8$ es T, Q, K, G, o R; y Э$_9$ es Y, H, L, o W.

[00240] En algunos aspectos, Э$_7$ es S cuando Э$_8$ es T, Q, o K y Э$_9$ es Y, H, L, o W. En

algunos aspectos, Э$_8$ es T cuando Э$_7$ es S o R y Э$_9$ es Y o H. En algunos aspectos, Э$_9$ es Y cuando Э$_7$ es S, V, G, o R y Э$_8$ es T, G, o R.

[00241] En algunos aspectos, Э$_7$ es S cuando Э$_8$ es T y Э$_9$ es Y. En algunos aspectos, Э$_7$ es S cuando Э$_8$ es T y Э$_9$ es H. En algunos aspectos, Э$_7$ es S cuando Э$_8$ es Q y Э$_9$ es L. En algunos aspectos, Э$_7$ es S cuando Э$_8$ es K y Э$_9$ es W. En algunos aspectos, Э$_7$ es V cuando Э$_8$ es G y Э$_9$ es Y. En algunos aspectos, Э$_7$ es G cuando Э$_8$ es R y Э$_9$ es Y. En algunos aspectos, Э$_7$ es R cuando Э$_8$ es T y Э$_9$ es Y.

2.8.2. Secuencias consenso CDR-H2 según Chothia

[00242] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia definida por la secuencia consenso N-P-ε$_5$-ε$_6$-G-S-T (SEQ ID NOS: 46-48), donde ε$_5$ es L, R, o S y ε$_6$ es G o V.

[00243] En algunos aspectos, cuando ε$_5$ es S, ε$_6$ es G o V. En algunos aspectos, cuando ε$_6$ es G, ε$_5$ es S, L, o R.

[00244] En algunos aspectos, cuando ε$_5$ es L, ε$_6$ es G. En algunos aspectos, cuando ε$_5$ es S, ε$_6$ es G. En algunos aspectos, cuando ε$_5$ es S, ε$_6$ es V. En algunos aspectos, cuando ε$_5$ es R, ε$_6$ es G.

[00245] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia definida por la secuencia consenso α$_3$-α$_4$-α$_5$-α$_6$-G-T-A (SEQ ID NOS: 51-54), donde α$_3$ es I o L o está ausente; α$_4$ es P o está ausente; y α$_5$ es I, G, o R; y α$_6$ es A, F, o G.

[00246] En algunos aspectos, cuando α$_3$, es I, α$_4$ es P; α$_5$ es I o R; y α$_6$ es F o G. En algunos aspectos, cuando α$_3$, es L, α$_4$ es P; α$_5$ es I; y α$_6$ es A o G. En algunos aspectos, cuando α$_4$, es P, α$_3$ es I o L; α$_5$ es I o R; y α$_6$ es A, F, o G. En algunos aspectos, cuando α$_5$, es I, α$_3$ es I o L; α$_4$ es P; y α$_6$ es A, F, o G. En algunos aspectos, cuando α$_6$, es F, α$_3$ es I o está ausente; α$_4$ es P o está ausente; y α$_5$ es I o G. En algunos aspectos, cuando α$_6$, es G, α$_3$ es I o L; α$_4$ es P; y α$_5$ es I o R.

[00247] En algunos aspectos, cuando α$_3$ es L, α$_4$ es P; α$_5$ es I; y α$_6$ es A. En algunos aspectos, cuando α$_3$ es I, α$_4$ es P; α$_5$ es I; y α$_6$ es F. En algunos aspectos, cuando α$_3$ está ausente, α$_4$ está ausente; α$_5$ es G; y α$_6$ es F. En algunos aspectos, cuando α$_3$ es L, α$_4$ es P; α$_5$ es I; y α$_6$ es G. En algunos aspectos, cuando α$_3$ es I, α$_4$ es P; α$_5$ es R; y α$_6$ es G.

[00248] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H2 según Chothia definida por la secuencia consenso I-P-β_5-β_6-G-β_8-A (SEQ ID NOS: 56-60), donde β_5 es I, E, S, o T; β_6 es F, I, o S; y β_8 es I o T.

[00249] En algunos aspectos, cuando β_5 es I, β_6 es F o S y β_8 es T. En algunos aspectos, cuando β_6 es F, β_5 es E, I, o T y β_8 es I o T. En algunos aspectos, cuando β_8 es T, β_5 es I, S, o T y β_6 es F, I, o S.

[00250] En algunos aspectos, cuando β_5 es I, β_6 es F y β_8 es T. En algunos aspectos, cuando β_5 es E, β_6 es F y β_8 es I. En algunos aspectos, cuando β_5 es S, β_6 es I y β_8 es T. En algunos aspectos, cuando β_5 es I, β_6 es S y β_8 es T. En algunos aspectos, cuando β_5 es T, β_6 es S y β_8 es T.

2.8.3. Secuencias consenso CDR-H1 según Chothia

[00251] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia definida por la secuencia consenso G-Y-T-F-Ω_5-S-Y (SEQ ID NOS: 1-2 y 4-6), donde Ω_5 es T, K, Q, F, o V.

[00252] En algunos aspectos, Ω_5 es T. En algunos aspectos, Ω_5 es K. En algunos aspectos, Ω_5 es Q. En algunos aspectos, Ω_5 es F. En algunos aspectos, Ω_5 es V.

[00253] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia definida por la secuencia consenso G-G-T-F-ν_5- ν_6-Y (SEQ ID NOS: 17-22 y 24), donde ν_5 es S, G, o E y ν_6 es S, K, R, o S.

[00254] En algunos aspectos, ν_5 es S cuando ν_6 es S o K. En algunos aspectos, ν_6 es S cuando ν_5 es S o E.

[00255] En algunos aspectos, ν_5 es S cuando ν_6 es S. En algunas formas de realización, ν_5 es S cuando ν_6 es K. En algunos aspectos, ν_5 es G cuando ν_6 es R. En algunos aspectos ν_5 es E cuando ν_6 es S.

[00256] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H1 según Chothia definida por la secuencia consenso G-G-T-F-κ_5-κ_6-κ_7 (SEQ ID NOS: 7-16), donde κ_5 es S, Q, P, o A; κ_6 es S, K, H, L, A, o W; y κ_7 es Y, L, T, N, o M.

[00257] En algunos aspectos, cuando κ_5 es S, κ_6 es S, K, H, L, A, o W y κ_7 es Y, L, T, o M. En algunos aspectos, cuando κ_6 es S, κ_5 es S, Q, P, o A y κ_7 es Y, L, o N. En algunos

aspectos, cuando κ7 es L, κ5 es S, Q, o A y κ6 es S, K, L, o W.

[00258] En algunos aspectos, cuando κ5 es S, κ6 es S y κ7 es Y. En algunos aspectos, cuando κ5 es S, κ6 es S y κ7 es L. En algunos aspectos, cuando κ5 es S, κ6 es K y κ7 es L. En algunos aspectos, cuando κ5 es S, κ6 es H y κ7 es T. En algunos aspectos, cuando κ5 es S, κ6 es L y κ7 es L. En algunos aspectos, cuando κ5 es Q, κ6 es S y κ7 es L. En algunos aspectos, cuando κ5 es P, κ6 es S y κ7 es N. En algunos aspectos, cuando κ5 es S, κ6 es A y κ7 es M. En algunos aspectos, cuando κ5 es A, κ6 es S y κ7 es L. En algunos aspectos, cuando κ5 es S, κ6 es W y κ7 es L.

2.8.4. Secuencias consenso CDR-H2 según Kabat

[00259] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat definida por la secuencia consenso ε1-I-N-P-ε5-ε6-G-S-T-ε10-Y-A-Q-K-F-Q-G (SEQ ID NOS: 63-66 y 68), donde ε1 es K, S, R, o V; ε5 es L, R, o S; ε6 es G o V; y ε10 es S o W.

[00260] En algunos aspectos, cuando ε1 es V; ε5 es L o S; ε6 es G; y ε10 es S. En algunos aspectos, cuando ε1 es R; ε5 es S; ε6 es V o G; y ε10 es W. En algunos aspectos, cuando ε5 es S; ε1 es R o V; ε6 es G o V; y ε10 es S o W. En algunos aspectos, cuando ε6 es G; ε1 es R o V; ε5 es S; y ε10 es S o W. En algunos aspectos, cuando ε10 es S; ε1 es V o S; ε5 es L, R, o S; y ε6 es G. En algunos aspectos, cuando ε10 es W; ε1 es K o R; ε5 es S; y ε6 es G o V.

[00261] En algunos aspectos, cuando ε1 es V; ε5 es L; ε6 es G; y ε10 es S. En algunos aspectos, cuando ε1 es V; ε5 es S; ε6 es G; y ε10 es S. En algunos aspectos, cuando ε1 es R; ε5 es S; ε6 es V; y ε10 es W. En algunos aspectos, cuando ε1 es R; ε5 es S; ε6 es G; y ε10 es W. En algunos aspectos, cuando ε1 es K; ε5 es S; ε6 es G; y ε10 es W. En algunos aspectos, cuando ε1 es S; ε5 es R; ε6 es G; y ε10 es S.

[00262] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat definida por la secuencia consenso G-I-α3-α4-α5-α6-G-T-A-N-Y-A-Q-K-F-Q-G (SEQ ID NOS: 69-72), donde α3 es I o L o está ausente; α4 es P o está ausente; y α5 es I, G, o R; y α6 es A, F, o G.

[00263] En algunos aspectos, cuando α3, es I, α4 es P; α5 es I o R; y α6 es F o G. En algunos aspectos, cuando α3, es L, α4 es P; α5 es I; y α6 es A o G. En algunos aspectos, cuando

α_4, es P, α_3 es I o L; α_5 es I o R; y α_6 es A, F, o G. En algunos aspectos, cuando α_5, es I, α_3 es I o L; α_4 es P; y α_6 es A, F, o G. En algunos aspectos, cuando α_6, es F, α_3 es I o está ausente; α_4 es P o está ausente; y α_5 es I o G. En algunos aspectos, cuando α_6, es G, α_3 es I o L; α_4 es P; y α_5 es I o R.

[00264] En algunos aspectos, cuando α_3 es L, α_4 es P; α_5 es I; y α_6 es A. En algunos aspectos, cuando α_3 es I, α_4 es P; α_5 es I; y α_6 es F. En algunos aspectos, cuando α_3 está ausente, α_4 está ausente; α_5 es G; y α_6 es F. En algunos aspectos, cuando α_3 es L, α_4 es P; α_5 es I; y α_6 es G. En algunos aspectos, cuando α_3 es I, α_4 es P; α_5 es R; y α_6 es G.

[00265] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H2 según Kabat definida por la secuencia consenso β_1-I-I-P-β_5-β_6-G-β_8-A-N-Y-A-Q-K-F-G-Q (SEQ ID NOS: 74 y 76-79) donde β_1 es S o G; β_5 es I, E, S, o T; β_6 es F, I, o S; y β_8 es I o T.

[00266] En algunos aspectos, cuando β_1 es S, β_5 es E, I, o S; β_6 es I o F; y β_8 es I o T. En algunos aspectos, cuando β_1 es G, β_5 es I o T; β_6 es F o S; y β_8 es T. En algunos aspectos, cuando β_5 es I, β_1 es G o S; β_6 es F o S; y β_8 es T. En algunos aspectos, cuando β_6 es F, β_1 es G o S; β_5 es E, I, o T; y β_8 es I o T. En algunos aspectos, cuando β_8 es T, β_1 es G o S; β_5 es I, S, o T; y β_6 es F, I, o S.

[00267] En algunos aspectos, cuando β_1 es S, β_5 es I; β_5 es F; y β_8 es T. En algunos aspectos, cuando β_1 es S, β_5 es E; β_5 es F; y β_8 es I. En algunos aspectos, cuando β_1 es S, β_5 es S; β_5 es I; y β_8 es T. En algunos aspectos, cuando β_1 es G, β_5 es I; β_5 es F; y β_8 es T. En algunos aspectos, cuando β_1 es G, β_5 es I; β_5 es S; y β_8 es T. En algunos aspectos, cuando β_1 es G, β_5 es T; β_5 es F; y β_8 es T.

2.8.5. Secuencias consenso CDR-H1 según Kabat

[00268] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat definida por la secuencia consenso S-Y-Δ_3-M-Δ_5 (SEQ ID NOS: 25-29 y 44-45), donde Δ_3 es E, F, Q, o Y y Δ_5 es H o Y.

[00269] En algunos aspectos, cuando Δ_3 es Y, Δ_5 es H o Y. En algunos aspectos, cuando Δ_5 es H, Δ_3 es E, F, Q, o Y.

[00270] En algunos aspectos, Δ_3 es Y cuando Δ_5 H. En algunos aspectos, Δ_3 es Y cuando Δ_5 es Y. En algunos aspectos, Δ_3 es E cuando Δ_5 es H. En algunos aspectos, Δ_3 es Q

cuando Δ_5 es H. En algunos aspectos, Δ_3 es F cuando Δ_5 es H.

[00271] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat definida por la secuencia consenso θ_1-θ_2-θ_3-I-S (SEQ ID NOS: 30-37), donde θ_1 es A, H, K, L, S, o W; θ_2 es L, M, N, o T; y θ_3 es A o P.

[00272] En algunos aspectos, cuando θ_1 es S, θ_2 es L o N y θ_3 es A o P. En algunos aspectos, cuando θ_2 es L, θ_1 es K, L, S, o W y θ_3 es A o P. En algunos aspectos, cuando θ_3 es A, θ_1 es A, H, K, L, S, o W y θ_2 es L, M, N, o T.

[00273] En algunos aspectos, θ_1 es S, cuando θ_2 es L y θ_3 es A. En algunos aspectos, θ_1 es K, cuando θ_2 es L y θ_3 es A. En algunos aspectos, θ_1 es H cuando θ_2 es T y θ_3 es A. En algunos aspectos, θ_1 es S cuando θ_2 es L y θ_3 es P. En algunos aspectos, θ_1 es L cuando θ_2 es L y θ_3 es A. En algunos aspectos, θ_1 es S cuando θ_2 es N y θ_3 es A. En algunos aspectos, θ_1 es A cuando θ_2 es M y θ_3 es A. En algunos aspectos, θ_1 es W cuando θ_2 es L y θ_3 es A.

[00274] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H1 según Kabat definida por la secuencia consenso η_1-Y-η_3-I-S SEQ ID NOS: 38-41), donde η_1 es S, K, N, o R y η_3 es A o G.

[00275] En algunos aspectos, η_1 es S donde η_3 es A o G. En algunos aspectos, η_3 es A donde η_1 es N o S. En algunos aspectos, η_3 es G donde η_1 es K, R, o S.

[00276] En algunos aspectos, cuando η_1 es S, η_3 es A. En algunos aspectos, cuando η_1 es S, η_3 es G. En algunos aspectos, cuando η_1 es K, η_3 es G. En algunos aspectos, cuando η_1 es R, η_3 es G. En algunos aspectos, cuando η_1 es N, η_3 es A.

2.8.6. Secuencias consenso CDR-L3

[00277] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 definida por la secuencia consenso Q-Q-Y-π_4- π_5-π_6-π_7-T (SEQ ID NOS: 141-147), donde π_4 es G, H, o Y; π_5 es S, N, F, G, o R; π_6 es S, Y, A, G, o R; y π_7 es P, I, o L.

[00278] En algunos aspectos, π_4 es H cuando π_5 es S, N, G, o R; π_6 es Y, A, G, o R; y π_7 es I o L. En algunos aspectos, π_5 es S, cuando π_4 es G o H; π_6 es S, Y, o A; y π_7 es P, I o L. En algunos aspectos, π_6 es Y, cuando π_4 es H o Y; π_5 es S o F; y π_7 es I. En algunos aspectos, π_6 es A cuando π_4 es H; π_5 es N o S; y π_7 es I o L. En algunos aspectos, π_7 es I cuando π_4 es H o Y; π_5 es S, N, F, G, o R; y π_6 es Y, A, G, o R.

[00279] En algunos aspectos, π_4 es G cuando π_5 es S; π_6 es S; y π_7 es P. En algunos aspectos, π_4 es H cuando π_5 es S; π_6 es Y; y π_7 es I. En algunos aspectos, π_4 es H cuando π_5 es N; π_6 es I; y π_7 es A. En algunos aspectos, π_4 es Y cuando π_5 es F; π_6 es Y; y π_7 es I. En algunos aspectos, π_4 es H cuando π_5 es S; π_6 es A; y π_7 es L. En algunos aspectos, π_4 es H cuando π_5 es G; π_6 es G; y π_7 es I. En algunos aspectos, π_4 es H cuando π_5 es R; π_6 es R; y π_7 es I.

[00280] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 definida por la secuencia consenso Q-Q-λ_3-λ_4-λ_5-λ_6-P-T (SEQ ID NOS: 148-150), donde λ_3 es R, F, H, S, L, D, Y, o V; λ_4 es S, V, T, G, L, Y, o N; λ_5 es N, L, F, K, o V; y λ_6 es W, F, Y, o L.

[00281] En algunos aspectos, λ_3 es R, cuando λ_4 es S o N; λ_5 es N o F; y λ_6 es W o Y. En algunos aspectos, λ_3 es H cuando λ_4 es V o T; λ_5 es N o V; y λ_6 es F o W. En algunos aspectos, λ_3 es S cuando λ_4 es V o Y; λ_5 es F; y λ_6 es W o L. En algunos aspectos, λ_4 es V cuando λ_3 es F, H, S, o D; λ_5 es L, N, o F; y λ_6 es W o F. En algunos aspectos, λ_4 es T cuando λ_3 es L o H; λ_5 es K o V; y λ_6 es W. En algunos aspectos, λ_5 es N cuando λ_3 es R, H, o V; λ_4 es S, V, o L; y λ_6 es W, F, o Y. En algunos aspectos, λ_5 es L cuando λ_3 es F, D, o Y; λ_4 es V o G; y λ_6 es W o F. En algunos aspectos, λ_5 es F cuando λ_3 es S o R; λ_4 es V, Y, o N; y λ_6 es W, L, o Y. En algunos aspectos, λ_6 es W cuando λ_3 es R, F, S, L, D, o H; λ_4 es S, V, o T; y λ_5 es N, L, F, K, o V. En algunos aspectos, λ_6 es F cuando λ_3 es H o Y; λ_4 es V o G; y λ_5 es N o L. En algunos aspectos, λ_6 es Y cuando λ_3 es V o R; λ_4 es L o N; y λ_5 es N o F.

[00282] En algunos aspectos, λ_3 es R cuando λ_4 es S; λ_5 es N; y λ_6 es W. En algunos aspectos, λ_3 es F cuando λ_4 es V; λ_5 es L; y λ_6 es W. En algunos aspectos, λ_3 es H cuando λ_4 es V; λ_5 es N; y λ_6 es F. En algunos aspectos, λ_3 es S cuando λ_4 es V; λ_5 es F; y λ_6 es W. En algunos aspectos, λ_3 es L cuando λ_4 es T; λ_5 es K; y λ_6 es W. En algunos aspectos, λ_3 es D cuando λ_4 es V; λ_5 es L; y λ_6 es W. En algunos aspectos, λ_3 es Y cuando λ_4 es G; λ_5 es L; y λ_6 es F. En algunos aspectos, λ_3 es H cuando λ_4 es T; λ_5 es V; y λ_6 es W. En algunos aspectos, λ_3 es V cuando λ_4 es L; λ_5 es N; y λ_6 es Y. En algunos aspectos, λ_3 es S cuando λ_4 es Y; λ_5 es F; y λ_6 es L. En algunos aspectos, λ_3 es R cuando λ_4 es N; λ_5 es F; y λ_6 es Y.

[00283] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 definida por la secuencia consenso Q-Q-Y-ρ_3-ρ_4-W-P-L-T (SEQ ID NOS: 151 y 152), donde ρ_3 es N o L y ρ_4 es N o L.

[00284] En algunos aspectos, ρ_3 es N cuando ρ_4 es L. En algunos aspectos, ρ_3 es L cuando ρ_4 es L.

[00285] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L3 definida por la secuencia consenso Q-Q-ω_3-ω_4-ω_5-ω_6-P- ω_8-T (SEQ ID NOS: 153-156), donde ω_3 es Y o F; ω_4 es Y o W; ω_5 es S, L, T, o F; ω_6 es T, Y, o F; y ω_8 es L o P.

[00286] En algunos aspectos, ω_3 es Y cuando ω_4 es Y o W; ω_5 es S, L, o T; ω_6 es T o Y; y ω_8 es L. En algunos aspectos, ω_4 es Y cuando ω_3 es Y o F; ω_5 es S, L, o F; ω_6 es T o Y; y ω_8 es L o P. En algunos aspectos, ω_6 es Y cuando ω_3 es Y; ω_4 es Y o W; ω_5 es L o T; y ω_8 es L. En algunos aspectos, ω_8 es L cuando ω_3 es Y; ω_4 es Y o W; ω_5 es S, L, o T; y ω_6 es T o Y.

[00287] En algunos aspectos, ω_3 es Y cuando ω_4 es Y; ω_5 es S; ω_6 es T; y ω_8 es L. En algunos aspectos, ω_3 es Y cuando ω_4 es Y; ω_5 es L; ω_6 es Y; y ω_8 es L. En algunos aspectos, ω_3 es Y cuando ω_4 es W; ω_5 es T; ω_6 es Y; y ω_8 es L. En algunos aspectos, ω_3 es F cuando ω_4 es Y; ω_5 es F; ω_6 es F; y ω_8 es P.

2.8.7. Secuencias consenso CDR-L2

[00288] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L2 definida por la secuencia consenso ψ_1-A-S-ψ_4-R-ψ_6-ψ_7 (SEQ ID NOS: 125-136), donde ψ_1 es G o Y, ψ_4 es S o N; ψ_6 es A o H; y ψ_7 es T, Y, o N.

[00289] En algunos aspectos, ψ_1 es G cuando ψ_4 es S o N; ψ_6 es A o H; y ψ_7 es T o N. En algunos aspectos, ψ_1 es Y cuando es S o N; ψ_6 es A; y ψ_7 es Y o T. En algunos aspectos, ψ_4 es S cuando ψ_1 es G o Y; ψ_6 es A; y ψ_7 es T, Y, o N. En algunos aspectos, ψ_4 es N cuando ψ_1 es G o Y; ψ_6 es H o A; y ψ_7 es T. En algunos aspectos, ψ_6 es A cuando ψ_1 es G o Y; ψ_4 es S o N; y ψ_7 es T, Y, o N. En algunos aspectos, ψ_7 es T cuando ψ_1 es G o Y; ψ_4 es S o N; y ψ_6 es A o H.

[00290] En algunos aspectos, ψ_1 es G cuando ψ_4 es S; ψ_6 es A; y ψ_7 es T. En algunos aspectos, ψ_1 es G cuando ψ_4 es N; ψ_6 es H; y ψ_7 es T. En algunos aspectos, ψ_1 es Y cuando ψ_4 es S; ψ_6 es A; y ψ_7 es Y. En algunos aspectos, ψ_1 es G cuando ψ_4 es S; ψ_6 es A; y ψ_7 es N. En algunos aspectos, ψ_1 es Y cuando ψ_4 es N; ψ_6 es A; y ψ_7 es T.

[00291] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L2 definida por la secuencia consenso D-A-S- χ_4-R-A-T (SEQ ID NOS: 138 y 139),

donde £4 es N o K.

[00292] En algunos aspectos, χ_4 es N. En algunos aspectos, χ_4 es K.

[00293] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L2 definida por la secuencia consenso W-A-S-T-R-σ_6-S (SEQ ID NOS: 131 y 133-134), donde σ_6 es A, E, o Q.

[00294] En algunos aspectos, σ_6 es A. En algunos aspectos, σ_6 es E. En algunos aspectos, σ_6 es Q.

2.8.8. Secuencias consenso CDR-L1

[00295] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L1 definida por la secuencia consenso ϕ_1-A-S-ϕ_4-ϕ_5-V-ϕ_7-ϕ_8-ϕ_9-Y-L-A (SEQ ID NOS: 1101-114), donde ϕ_1 es E, K, o R; ϕ_4 es Q o E; ϕ_5 es S o Y; ϕ_7 es S o A; ϕ_8 es S o Y; y ϕ_9 es D o S.

[00296] En algunos aspectos, ϕ_1 es R cuando ϕ_4 es Q o E; ϕ_5 es S o Y; ϕ_7 es S o A; ϕ_8 es S o Y; y ϕ_9 es S o D. En algunos aspectos, ϕ_4 es E cuando ϕ_1 es K o R; ϕ_5 es S; ϕ_7 es S; ϕ_8 es S; y ϕ_9 es S. En algunos aspectos, ϕ_4 es Q cuando ϕ_1 es E o R; ϕ_5 es S o Y; ϕ_7 es S o A; ϕ_8 es S o Y; y ϕ_9 es S o D. En algunos aspectos, ϕ_5 es S cuando ϕ_1 es E, K, o R; ϕ_4 es E o Q; ϕ_7 es S o A; ϕ_8 es S o Y; y ϕ_9 es S o D. En algunos aspectos, ϕ_7 es S cuando ϕ_1 es E, K, o R; ϕ_4 es E o Q; ϕ_5 es S o Y; ϕ_8 es S o Y; y ϕ_9 es S o D. En algunos aspectos, ϕ_8 es S cuando ϕ_1 es K o R; ϕ_4 es E o Q; ϕ_5 es S o 5; ϕ_7 es A o S; y ϕ_9 es S o D. En algunos aspectos, ϕ_8 es R cuando ϕ_1 es E o R; ϕ_4 es Q; ϕ_5 es S; ϕ_7 es S; y ϕ_9 es S. En algunos aspectos, ϕ_9 es S cuando ϕ_1 es E, K, o R; ϕ_4 es E o Q; ϕ_5 es S o Y; ϕ_7 es A o S; y ϕ_8 es S o Y.

[00297] En algunos aspectos, ϕ_1 es K cuando ϕ_4 es E; ϕ_5 es S; ϕ_7 es S; ϕ_8 es S; y ϕ_9 es S. En algunos aspectos, ϕ_1 es E, cuando ϕ_4 es Q; ϕ_5 es S; ϕ_7 es S; ϕ_8 es Y; y ϕ_9 es S. En algunos aspectos, ϕ_1 es R cuando ϕ_4 es Q; ϕ_5 es S; ϕ_7 es S; ϕ_8 es S; y ϕ_9 es D. En algunos aspectos, ϕ_1 es R cuando ϕ_4 es Q; ϕ_5 es S; ϕ_7 es S; ϕ_8 es S; y ϕ_9 es S. En algunos aspectos, ϕ_1 es R cuando ϕ_4 es Q; ϕ_5 es S; ϕ_7 es A; ϕ_8 es S; y ϕ_9 es S. En algunos aspectos, ϕ_1 es R cuando ϕ_4 es Q; ϕ_5 es S; ϕ_7 es S; ϕ_8 es Y; y ϕ_9 es S. En algunos aspectos, ϕ_1 es R cuando ϕ_4 es E; ϕ_5 es S; ϕ_7 es S; ϕ_8 es S; y ϕ_9 es S. En algunos aspectos, ϕ_1 es R cuando ϕ_4 es Q; ϕ_5 es Y; ϕ_7 es S; ϕ_8 es S; y ϕ_9 es S.

[00298] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia

CDR-L1 definida por la secuencia consenso Б1-A-S-Q-Б5-Б6-Б7-Б8-Б9-L-Б11 (SEQ ID NOS: 118 y 120-123), donde Б1 es Q o Rl; Б5 es D o S; Б6 es I o V; Б7 es G o S; Б8 es N, R, o S; Б9 es N, Y, o W; y Б11 es A o N.

[00299] En algunos aspectos, cuando Б1 es R, Б5 es S; Б6 es I o V; Б7 es G o S; Б8 es R o S; Б9 es N, Y, o W; y Б11 es A. En algunos aspectos, cuando Б5 es S, Б1 es R; Б6 es I o V; Б7 es G o S; Б8 es R o S; Б9 es N, Y, o W; y Б11 es A. En algunos aspectos, cuando Б6 es I, Б1 es Q o R; Б5 es D o S; Б7 es S; Б8 es N o S; Б9 es Y o W; y Б11 es A o N. En algunos aspectos, cuando Б6 es V, Б1 es R; Б5 es S; Б7 es G o S; Б8 es R o S; Б9 es N o W; y Б11 es A. En algunos aspectos, cuando Б7 es S, Б1 es Q o R; Б5 es D o S; Б6 es I o V; Б8 es N, S, o R; Б9 es Y o W; y Б11 es A o N. En algunos aspectos, cuando Б8 es S, Б1 es R; Б5 es S; Б6 es I o V; Б7 es S; Б9 es N, Y, o W; y Б11 es A. En algunos aspectos, cuando Б9 es Y, Б1 es Q o R; Б5 es D o S; Б6 es I o V; Б7 es S; Б8 es N, S, o R; y Б11 es A o N. En algunos aspectos, cuando Б11 es A, Б1 es R; Б5 es S; Б6 es I o V; Б7 es S o G; Б8 es S, o R; y Б9 es N, W, o Y.

[00300] En algunos aspectos, cuando Б1 es R, Б5 es S; Б6 es V; Б7 es S; Б8 es S; Б9 es Y; y Б11 es A. En algunos aspectos, cuando Б1 es Q, Б5 es D; Б6 es I; Б7 es S; Б8 es N; Б9 es Y; y Б11 es N. En algunos aspectos, cuando Б1 es R, Б5 es S; Б6 es V; Б7 es S; Б8 es R; Б9 es Y; y Б11 es A. En algunos aspectos, cuando Б1 es R, Б5 es S; Б6 es V; Б7 es G; Б8 es S; Б9 es N; y Б11 es A. En algunos aspectos, cuando Б1 es R, Б5 es S; Б6 es I; Б7 es S; Б8 es S; Б9 es W; y Б11 es A.

[00301] En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una secuencia CDR-L1 definida por la secuencia consenso K-S-S-Г4-S-V-L- Г8-S- Г10-N-N-K-N-Y-L-A (SEQ ID NOS: 115-117), donde Г4 es Q, R o K; Г8 es F o Y; y Г10 es S o N.

[00302] En algunos aspectos, Г4 es Q cuando Г8 es F o Y y Г10 es S. En algunos aspectos, Г8 es F cuando Г4 es Q o R y Г10 es S. En algunos aspectos, Г8 es Y cuando Г4 es K o Q y Г10 es S o N. En algunos aspectos, Г10 es S cuando Г4 es R o Q y Г8 es F o Y.

[00303] En algunos aspectos, Г4 es Q cuando Г8 es Y y Г10 es S. En algunos aspectos, Г4 es K cuando Г8 es Y y Г10 es N. En algunos aspectos, Г4 es Q cuando Г8 es F y Г10 es S. En algunos aspectos, Г4 es R cuando Г8 es F y Г10 es S.

3. Línea germinal

[00304] En algunas formas de realización, el anticuerpo que específicamente une

CD39 es un anticuerpo que comprende una región variable que es codificada por un gen germinal particular, o una variante del mismo. Los anticuerpos ilustrativos provistos en la presente comprenden regiones variables que son codificadas por los genes germinales de la región variable de la cadena pesada VH1-46, VH1-69, 1-69, y VH1-46, o sus variantes; y los genes germinales de la región variable de la cadena pesada VK3-20, VK3-11, VK4-01, VK3, y VK3-15, o sus variantes. La persona versada en el arte reconocería que las secuencias CDR provistas en la presente también pueden ser útiles cuando se combinan con regiones variables codificadas por otros los genes germinales de la región variable, o sus variantes. En particular, las secuencias CDR provistas en la presente pueden ser útiles cuando se combinan con las regiones variables codificadas por los genes germinales de la región variable, o sus variantes, que son estructuralmente similares a los genes germinales de la región variable mencionados anteriormente. Por ejemplo, en algunas formas de realización, una secuencia CDR-H provista en la presente se puede combinar con una región variable codificada por un gen germinal de la región variable que se selecciona de entre la familia de VH1 o VH3, o una de sus variantes. En algunas formas de realización, una secuencia CDR-L provista en la presente puede combinarse con una región variable codificada por un gen germinal de la región variable seleccionado entre las familias Vλ3, Vκ1, Vκ3, y Vκ4, o una variante de los mismos.

4. Afinidad

[00305] En algunas formas de realización, la afinidad del anticuerpo por CD39, según se indica mediante K_D, es menos de aproximadamente 10^{-5} M, menos de aproximadamente 10^{-6} M, menos de aproximadamente 10^{-7} M, menos de aproximadamente 10^{-8} M, menos de aproximadamente 10^{-9} M, menos de aproximadamente 10^{-10} M, menos de aproximadamente 10^{-11} M, o menos de aproximadamente 10^{-12} M. En algunas formas de realización, la afinidad del anticuerpo se encuentra entre aproximadamente 10^{-7} M y 10^{-11} M. En algunas formas de realización, la afinidad del anticuerpo se encuentra entre aproximadamente 10^{-7} M y 10^{-10} M. En algunas formas de realización, la afinidad del anticuerpo se encuentra entre aproximadamente 10^{-7} M y 10^{-9} M. En algunas formas de realización, la afinidad del anticuerpo se encuentra entre aproximadamente 10^{-7} M y 10^{-8} M. En algunas formas de realización, la afinidad del anticuerpo se encuentra entre aproximadamente 10^{-8} M y 10^{-11} M. En algunas formas de realización, la afinidad del anticuerpo se encuentra entre aproximadamente 10^{-8} M y 10^{-10} M. En algunas formas de realización, la afinidad del

anticuerpo se encuentra entre aproximadamente 10^{-9} M y 10^{-11} M. En algunas formas de realización, la afinidad del anticuerpo se encuentra entre aproximadamente 10^{-10} M y 10^{-11} M.

[00306] En algunas formas de realización, la afinidad del anticuerpo por CD39 humana se encuentra entre aproximadamente $4{,}09\times10^{-7}$ M y $7{,}31\times10^{-11}$ M. En algunas formas de realización, la afinidad del anticuerpo por CD39 humana es de aproximadamente $1{,}14\times10^{-7}$ M, aproximadamente $1{,}31\times10^{-7}$ M, aproximadamente $1{,}67\times10^{-7}$ M, aproximadamente $1{,}43\times10^{-7}$ M, aproximadamente $1{,}30\times10^{-8}$ M, aproximadamente $1{,}27\times10^{-8}$ M, aproximadamente $1{,}13\times10^{-8}$ M, aproximadamente $1{,}60\times10^{-8}$ M, aproximadamente $1{,}34\times10^{-9}$ M, aproximadamente $1{,}16\times10^{-9}$ M, aproximadamente $7{,}31\times10^{-11}$ M, aproximadamente $7{,}60\times10^{-10}$ M, aproximadamente $2{,}66\times10^{-10}$ M, aproximadamente $9{,}22\times10^{-10}$ M, aproximadamente $6{,}72\times10^{-10}$ M, aproximadamente $9{,}24\times10^{-10}$ M, aproximadamente $5{,}58\times10^{-10}$ M, aproximadamente $5{,}48\times10^{-8}$ M, aproximadamente $3{,}37\times10^{-8}$ M, aproximadamente $3{,}11\times10^{-8}$ M, aproximadamente $1{,}88\times10^{-8}$ M, aproximadamente $1{,}63\times10^{-8}$ M aproximadamente $1{,}64\times10^{-8}$ M, aproximadamente $1{,}01\times10^{-8}$ M, aproximadamente $2{,}44\times10^{-7}$ M, aproximadamente $4{,}09\times10^{-7}$ M, aproximadamente $3{,}35\times10^{-8}$ M, aproximadamente $1{,}91\times10^{-8}$ M, aproximadamente $1{,}73\times10^{-8}$ M, o aproximadamente $2{,}39\times10^{-8}$ M.

[00307] En algunas formas de realización, el anticuerpo tiene una k_{on} cuando se asocia con CD39 humana de entre aproximadamente $1{,}93\times10^{4}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$ y aproximadamente $1{,}72\times10^{6}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$. En algunas formas de realización, el anticuerpo tiene un valor k_a cuando se asocia con CD39 humana de aproximadamente $6{,}59\times10^{4}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $1{,}93\times10^{4}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $4{,}44\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente 2.72×10^{5} $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $6{,}39\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $8{,}93\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $9{,}55\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $2{,}11\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $1{,}17\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $2{,}02\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $1{,}76\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $1{,}72\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $2{,}73\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $1{,}43\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $9{,}01\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $3{,}13\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $5{,}03\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $3{,}02\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $2{,}73\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $1{,}78\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $2{,}98\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$,

aproximadamente $4{,}31\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $2{,}27\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $3{,}14\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $2{,}81\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $4{,}73\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $3{,}26\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $1{,}73\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $2{,}68\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $2{,}63\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $3{,}82\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $2{,}46\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $3{,}11\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $4{,}53\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $4{,}63\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $9{,}01\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $1{,}03\times10^{6}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, aproximadamente $1{,}52\times10^{6}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$, o aproximadamente $3{,}53\times10^{5}$ $M^{-1}\times seg^{-1}$.

[00308] En algunas formas de realización, el anticuerpo tiene una k_{off} de aproximadamente $7{,}51\times10^{-3}$ $seg^{-1,}$ aproximadamente $6{,}33\times10^{-2}$ seg^{-1}, aproximadamente $4{,}70\times10^{-2}$ seg^{-1}, aproximadamente $7{,}82\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $4{,}70\times10^{-2}$ seg^{-1}, aproximadamente $1{,}05\times10^{-2}$ seg^{-1}, aproximadamente $3{,}65\times10^{-1}$ seg^{-1}, aproximadamente $1{,}60\times10^{-1}$ seg^{-1}, aproximadamente $7{,}11\times10^{-3}$ seg^{-1}, aproximadamente $6{,}44\times10^{-3}$ seg^{-1}, aproximadamente $3{,}85\times10^{-2}$ seg^{-1}, aproximadamente $2{,}30\times10^{-2}$ seg^{-1}, aproximadamente $5{,}33\times10^{-2}$ seg^{-1}, aproximadamente $9{,}14\times10^{-2}$ seg^{-1}, aproximadamente $1{,}80\times10^{-3}$ seg^{-1}, aproximadamente $8{,}15\times10^{-3}$ seg^{-1}, aproximadamente $3{,}85\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $1{,}34\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $2{,}29\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $4{,}37\times10^{-3}$ seg^{-1}, aproximadamente $3{,}71\times10^{-3}$ seg^{-1}, aproximadamente $4{,}06\times10^{-3}$ seg^{-1}, aproximadamente $6{,}66\times10^{-2}$ seg^{-1}, aproximadamente $2{,}02\times10^{-3}$ seg^{-1}, aproximadamente $2{,}00\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $5{,}26\times10^{-3}$ seg^{-1}, aproximadamente $1{,}13\times10^{-2}$ seg^{-1}, aproximadamente $3{,}28\times10^{-3}$ seg^{-1}, aproximadamente $2{,}76\times10^{-3}$ seg^{-1}, aproximadamente $2{,}86\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $2{,}43\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $2{,}13\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $6{,}09\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $8{,}39\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $8{,}15\times10^{-3}$ seg^{-1}, aproximadamente $1{,}32\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $1{,}11\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $2{,}43\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $2{,}13\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $6{,}09\times10^{-4}$ seg^{-1}, aproximadamente $8{,}15\times10^{-3}$ seg^{-1}, aproximadamente $1{,}32\times10^{-4}$ seg^{-1}, o aproximadamente $1{,}11\times10^{-4}$ seg^{-1}.

[00309] En algunos aspectos, los valores K_D, k_a, y k_d se determinan a 25 °C. En algunas formas de realización, los valores K_D, k_a, y k_d se determinan mediante resonancia de plasmones de superficie. En algunas formas de realización, los valores K_D, k_a, y k_d se determinan de acuerdo con los métodos descritos en los ejemplos.

5. Inhibición de CD39

[00310] En algunos aspectos, el anticuerpo disminuye la afinidad de CD39 por su sustrato. En algunos aspectos, el anticuerpo inhibe la función de CD39 en las células tumorales. En algunos aspectos, el anticuerpo inhibe o impide la liberación de ADP o AMP desde CD39. En algunos aspectos, el anticuerpo inhibe o impide la procesividad de CD39.

[00311] En algunos aspectos, el anticuerpo une CD39 pero no inhibe ATPasa. En algunos aspectos, el anticuerpo une CD39 e inhibe la actividad extracelular de CD39 pero no la actividad celular de la ATPasa. En algunos aspectos, el anticuerpo une tanto el dominio extracelular de CD39 como CD39 celular y puede inhibir tanto el dominio extracelular de CD39 como CD39 celular. En algunos aspectos, los anticuerpos no compiten con A1 y/u otros por la unión al dominio extracelular.

6. Ensayos de CD39

[00312] En algunas formas de realización, el anticuerpo se une a un epítopo de CD39. En algunos aspectos, la CD39 tiene una secuencia idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 249. En algunos aspectos, el epítopo tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 249. En algunos aspectos, el epítopo es un dominio extracelular de CD39. En algunos aspectos, el dominio extracelular corresponde a todos o al menos una porción de los aminoácidos 38-478 de SEQ ID NO: 249. En algunos aspectos, el epítopo tiene una secuencia de aminoácidos que es 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% idéntica con la secuencia establecida en las SEQ ID NO: 249 o todo o una porción del dominio extracelular. En algunos aspectos, el epítopo tiene una secuencia que es idéntica o corresponde a los residuos 143-158 y/o residuos 274-277 de SEQ ID NO: 249. En algunos aspectos, el epítopo se encuentra en la región de E143 a N158 en el polipéptido CD39 humano que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NO: 249. En algunos aspectos, el epítopo tiene una secuencia que tiene 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad con los residuos 143-158 o 274-277 de la secuencia establecida en las SEQ ID NO: 249. En algunos aspectos, el epítopo tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 sustituciones de los residuos 143-158 de la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 249. En algunos aspectos, el epítopo tiene 1, 2 o 3 sustituciones de los residuos 274-277 of SEQ ID NO: 249. En algunos aspectos, el anticuerpo hace contacto con cualquiera de los residuos establecidos en la FIG. 14E, Tabla 1. En algunos aspectos, el anticuerpo hace contacto con cualquiera de los

residuos establecidos en la FIG. 14E, Tabla 2. En algunos aspectos, el anticuerpo se une a D150, E153, y/o R154 o a N99 y ninguno, uno, dos o tres de D150, E153, y R154 o cualquiera de los mencionados anteriormente solos o en forma combinada.

[00313] En algunos aspectos, el anticuerpo compite con 1, 2, 3, 4, o 5 de los anticuerpos 27536, 27571, 28347, 27579, o 27597 según se establecen en la FIG. 14A. En algunos aspectos, el anticuerpo compite con 1, 2, 3, 4, o 5 anticuerpos 27536, 27571, 28347, 27579, o 27597 según se establecen en la FIG. 14A. En algunos aspectos, el anticuerpo compite con 1, 2, o 3 de los anticuerpos 25571, 27536, o 27549 según se establecen en la FIG. 14C. En algunos aspectos, el anticuerpo compite con 1, 2, o 3 de los anticuerpos 25571, 27536, o 27549 según se establecen en la FIG. 14C.

[00314] En algunos aspectos, el anticuerpo inhibe la conversión por CD39 de ATP en ADP y/o ADP en AMP. En algunos aspectos, el anticuerpo inhibe la agregación de plaquetas. En algunos aspectos, el anticuerpo disminuye o previene la activación de células T específicas para fosfo-antígeno seleccionadas entre células MAIT y células T γδ. En algunos aspectos, el anticuerpo inhibe la angiogénesis. En algunos aspectos, el anticuerpo disminuye los niveles de fosfato, ADP, AMP, y/o adenosina y/o incrementa los niveles de ATP. En algunos aspectos, el anticuerpo incrementa la función de las células efectoras T. En algunos aspectos, el anticuerpo disminuye el número de células T reguladoras en los tejidos o en la circulación. En algunos aspectos, el anticuerpo disminuye las células T reguladoras o la actividad de las células T reguladoras. En algunos aspectos, el anticuerpo incrementa la función de las células B. En algunos aspectos, el anticuerpo incrementa la función de las células presentadoras de antígenos. En algunos aspectos, el anticuerpo inhibe el procesamiento de al menos uno de fosfo-antígeno de isoprenoide fosforilado, metabolito de vitamina B fosforilado, y/o riboflavina fosforilada.

[00315] En algunos aspectos, el anticuerpo tiene capacidad limitada para limitar ATPasa del dominio soluble o dominio extracelular. En algunos aspectos, el anticuerpo tiene capacidad limitada para inhibir ATPasa del dominio celular y/o extracelular de CD39.

7. Variantes de glicosilación

[00316] En ciertas formas de realización, un anticuerpo puede ser alterado para incrementar, disminuir o eliminar el grado al cual es glicosilado. La glicosilación de polipéptidos es típicamente “N-ligada” u “O-ligada”.

[00317] La glicosilación “N-ligada” se refiere a la unión de una fracción o resto carbohidrato a la cadena lateral de un residuo asparagina. Las secuencias tripeptídicas asparagina-X-serina y asparagina-X-treonina, donde X es cualquier aminoácido excepto prolina, son las secuencias de reconocimiento para la unión enzimática del resto carbohidrato a la cadena lateral de asparagina. Por ende, la presencia de cualquiera de estas secuencias tripeptídicas en un polipéptido crea un potencial sitio de glicosilación.

[00318] La glicosilación “O-ligada” se refiere a la unión de uno de los azúcares N-acetilgalactosamina, galactosa, o xilosa a un hidroxiaminoácido; más comúnmente, serina o treonina, si bien es posible usar 5-hidroxiprolina o 5-hidroxilisina.

[00319] La adición o eliminación de los sitios de glicosilación N-ligada al anticuerpo se puede lograr al alterar la secuencia de aminoácidos de tal modo que se creen o eliminan una o más de las secuencias tripeptídica descritas más arriba. La adición o eliminación de los sitios de glicosilación O-ligada se puede lograr mediante adición, eliminación o sustitución de uno o más residuos serina o treonina en o de (según sea el caso) de la secuencia de un anticuerpo.

[00320] En ciertas formas de realización, el anticuerpo es glicosilado. En ciertas formas de realización, el anticuerpo es deglicosilado. Los carbohidratos pueden removerse mediante técnicas estándares. En ciertas formas de realización, el anticuerpo es aglicosilado, por ejemplo, mediante la expresión en un sistema que no se glicosila.

8. Variantes Fc

[00321] En ciertas formas de realización, pueden introducirse modificaciones de aminoácidos en la región Fc de un anticuerpo provista en la presente para generar una región variante Fc. En ciertas formas de realización, la variante de la región Fc posee algunas, sino todas, las funciones efectores. Dichos anticuerpos pueden ser útiles, por ejemplo, en aplicaciones en las cuales la vida media del anticuerpo *in vivo* es importante, si bien ciertas funciones efectoras son innecesarias o perjudiciales. Los ejemplos de funciones efectoras incluyen citotoxicidad dependiente del complemento (CDC, *Complement-Dependent Cytotoxicity*) y citotoxicidad mediada por complemento anticuerpo-dirigida (ADCC, *Antibody-Directed Complement-Mediated Cytotoxicity*). Son numerosas las sustituciones, eliminaciones, o eliminaciones con función efectora alterada conocidas en el arte.

[00322] Una alteración en la actividad del CDC y/o ADCC se puede confirmar usando

ensayos *in vitro* y/o *in vivo*. Por ejemplo, los ensayos de unión al receptor Fc (FcR, *Fc receptor*) se pueden llevar a cabo para medir la unión de FcγR. Las células primarias para mediar ADCC, las células NK, expresan FcγRIII solamente, mientras que los monocitos expresan FcγRI, FcγRII y FcγRIII. La expresión de FcR sobre células hematopoyéticas se resume en Ravetch y Kinet, *Ann. Rev. Immunol.*, 1991, 9:457-492.

[00323] Los ejemplos no limitativos de ensayos *in vitro* para evaluar la actividad del ADCC de una molécula de interés se proveen en las Patentes U.S. Nos. 5.500.362 y 5.821.337; Hellstrom et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1986, 83:7059-7063; Hellstrom et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1985, 82:1499-1502; y Bruggemann et al., *J. Exp. Med.*, 1987, 166:1351-1361. Las células efectoras útiles para dichos ensayos incluyen células mononucleares de la sangre periférica (PBMC, *Peripheral Blood Mononuclear Cells*) y células de extermino natural (NK, *Natural Killer*). En forma alternativa, o en forma adicional, la actividad de ADCC de la molécula de interés se puede evaluar *in vivo*, usando un modelo animal tal como la divulgada en Clynes et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, 95:652-656.

[00324] Los ensayos de unión de C1q también se pueden llevar a cabo para confirmar que el anticuerpo es incapaz de unir C1q y por ende carece de actividad de CDC. Los ejemplos de ensayos de unión de C1q incluyen los descritos en los Documentos WO 2006/029879 y WO 2005/100402.

[00325] Los ensayos de activación del complemento incluyen los descritos, por ejemplo, in Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods*, 1996, 202:163-171; Cragg et al., *Blood*, 2003, 101:1045-1052; y Cragg y Glennie, *Blood*, 2004, 103:2738-2743.

[00326] La unión de FcRn y la depuración *in vivo* (determinación de la vida media) también se puede medir, por ejemplo, usando los métodos descritos en Petkova et al., *Intl. Immunol.*, 2006, 18:1759-1769.

9. Preparación de anticuerpos

9.1. Preparación de antígeno

[00327] El antígeno CD39 que se puede usar para la producción de anticuerpos puede ser CD39 intacto o un fragmento de CD39. La CD39 intacta o fragmento de CD39 puede estar en forma de proteína aislada o ser expresado por una célula. Otras formas de CD39 útiles para generar anticuerpos serán evidentes para las personas versadas en el arte.

9.2. Anticuerpos monoclonales

[00328] Los anticuerpos monoclonales pueden obtenerse, por ejemplo, usando el método de hibridoma descrito por primera vez por Kohler et al., *Nature*, 1975, 256:495-497, y/o mediante métodos de ADN recombinante (ver por ejemplo, la Patente U.S. No. 4.816.567). Los anticuerpos monoclonales también pueden obtenerse, por ejemplo, usando genotecas basadas en fagos o levaduras. Ver, por ejemplo, las Patentes U.S. Nos. 8.258.082 y 8.691.730.

[00329] En el método de hibridoma, un ratón u otro animal hospedador apropiado es inmunizado para generar linfocitos que producen o son capaces de producir anticuerpos que se unirán específicamente a la proteína usada para la inmunización. En forma alternativa, los linfocitos se pueden inmunizar *in vitro*. Los linfocitos se fusionan luego con células de mieloma usando un agente de fusión adecuado tal como polietilenglicol, para formar una célula hibridoma. Ver Goding J.W., *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* 3ra ed. (1986) Academic Press, San Diego, CA.

[00330] Las células hibridomas se siembran y cultivan en un medio de cultivo adecuado que contiene una o más sustancias que inhiben el crecimiento o la supervivencia de las células de mieloma parentales no fusionadas. Por ejemplo, si las células de mieloma parentales carecen de la enzima hipoxantina guanina fosforibosil transferasa (HGPRT o HPRT, *Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transferase*), el medio de cultivo para los hibridomas típicamente incluirán hipoxantina, aminopterina y timidina (medio HAT), sustancias que previenen el crecimiento de células deficientes de HGPRT.

[00331] Las células de mieloma útiles son aquellas que se fusionan eficientemente, sustentan una producción de alto nivel estable del anticuerpo por las células productoras de anticuerpos seleccionadas, y son sensibles a las condiciones de medios, tales como la presencia o ausencia de medio HAT. Entre ellas, las líneas de células de mieloma preferidas son líneas de mieloma de murino, tales como las derivadas de tumores de ratón MOP-21 y MC-11 (disponibles a través de Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, CA), y células SP-2 o X63-Ag8-653 (disponibles a través de la Colección de Cultivos Tipo, American Type Culture Collection, Rockville, MD). Las líneas de células heteromieloma ratón-humano y mieloma humano también han sido descritas para la producción de anticuerpos humanos monoclonales. Ver, por ejemplo, Kozbor, *J. Immunol.*, 1984,

133:3001.

[00332] Después de la identificación de las células hibridomas que producen anticuerpos de la especificidad, afinidad y/o actividad biológica deseadas, los clones seleccionados se pueden subclonar mediante procedimientos de dilución limitada y cultivarse con métodos estándares. Ver Goding, *supra*. Los medios de cultivo adecuados para este propósito incluyen, por ejemplo, medio D-MEM o RPMI-1640. Además, las células hibridomas se pueden cultivar *in vivo* como tumores ascíticos en un animal.

[00333] El ADN que codifica los anticuerpos monoclonales se puede aislar y secuenciar fácilmente usando procedimientos convencionales (por ejemplo, usando sondas oligonucleotídicas que son capaces de unirse específicamente a genes que codifican las cadenas pesadas y livianas de los anticuerpos monoclonales). Por ende, las células hibridomas pueden servir como fuente útil de ADN que codifica anticuerpos con las propiedades deseadas. Una vez aislado, el ADN puede colocarse en vectores de expresión, que luego se transfectan en células hospedadoras tales como células de bacterias (por ejemplo, *E. coli*), levadura (por ejemplo, *Saccharomyces* o *Pichia* sp.), COS, ovario de hámster chino (CHO, *Chinese Hamster Ovary*), o células de mieloma que de lo contrario no producirían anticuerpos, para producir los anticuerpos monoclonales.

9.3. Anticuerpos humanizados

[00334] Los anticuerpos humanizados pueden ser generados al reemplazar la mayor parte, sino todas, las porciones estructurales de un anticuerpo monoclonal con correspondientes secuencias de anticuerpos humanos. En consecuencia, se genera una molécula híbrida en la cual solamente la variable específica de antígeno, o CDR, está compuesta por una secuencia no humana. Los métodos para obtener anticuerpos humanizados incluyen los descritos en, por ejemplo, Winter y Milstein, *Nature*, 1991, 349:293-299; Rader et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, 95:8910-8915; Steinberger et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:36073-36078; Queen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, 86:10029-10033; y Patentes U.S. Nos. 5.585.089, 5.693.761, 5.693.762, y 6.180.370.

9.4. Anticuerpos humanos

[00335] Los anticuerpos humanos pueden ser generados mediante una variedad de técnicas conocidas en el arte, por ejemplo usando animales transgénicos (por ejemplo, ratones humanizados). Ver, por ejemplo, Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*,

1993, 90:2551; Jakobovits et al., *Nature*, 1993, 362:255-258; Bruggermann et al., *Year in Immuno.*, 1993, 7:33; y Patentes U.S. Nos. 5.591.669, 5.589.369 y 5.545.807. Los anticuerpos humanos también pueden derivar de genotecas de despliegue de fagos (ver, por ejemplo, Hoogenboom et al., *J. Mol. Biol.*, 1991, 227:381-388; Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 1991, 222:581-597; y Patentes U.S. Nos. 5.565.332 y 5.573.905). Los anticuerpos humanos también pueden ser generados mediante células B activadas *in vitro* (ver, por ejemplo, las Patentes U.S. Nos. 5.567.610 y 5.229.275). Los anticuerpos humanos también pueden derivar de genotecas basadas en levaduras (ver, por ejemplo, la Patente U.S. No. 8.691.730).

10. Vectores, células hospedadoras, y métodos recombinantes

[00336] La invención también provee ácidos nucleicos aislados que codifican anticuerpos anti-CD39, vectores y células hospedadoras que comprenden los ácidos nucleicos, y técnicas recombinantes para la producción de anticuerpos.

[00337] Para la producción recombinante del anticuerpo, el ácido nucleico que lo codifica puede ser aislado e insertado en un vector replicable para mayor clonación (es decir, amplificación del ADN) o expresión. En algunos aspectos, el ácido nucleico puede ser producido mediante recombinación homóloga, por ejemplo tal como se describe en la Patente U.S. No. 5.204.244.

[00338] Muchos vectores diferentes son conocidos en el arte. Los componentes del vector generalmente incluyen, mas no se limitan a, uno o más de los siguientes: una secuencia señal, un origen de replicación, uno o más genes marcadores, un elemento potenciador, un promotor, y una secuencia de terminación de transcripción, por ejemplo tal como se describe en la Patente U.S. No. 5.534.615.

[00339] Los ejemplos ilustrativos de células hospedadoras adecuados se proveen a continuación. Estas células hospedadoras no están destinadas a ser restrictivas.

[00340] Las células hospedadoras adecuadas incluyen cualesquiera células procariotas (por ejemplo, bacterianas), eucariotas inferiores (por ejemplo, de levaduras), o eucariotas superiores (por ejemplo, de mamíferos). Las procariotas adecuadas incluyen eubacterias, tales como organismos Gram-negativos o Gram-positivos, por ejemplo, *Enterobacteriaceae* tales como as *Escherichia* (*E. coli*), *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella* (*S. typhimurium*), *Serratia* (*S. marcescans*), *Shigella*, *Bacilli* (*B. subtilis* y *B. licheniformis*), *Pseudomonas* (*P. aeruginosa*), y *Streptomyces*. Un hospedador de

clonación de *E. coli* es *E. coli* 294, si bien otras cepas tales como *E. coli* B, *E. coli* X1776, y *E. coli* W3110 son adecuadas.

[00341] Además de las procariotas, los microbios eucariotas tales como las levaduras o los hongos filamentosos también son hospedadores de clonación o expresión adecuados para los vectores que codifican anticuerpos anti-CD39. *Saccharomyces cerevisiae*, o la levadura común de panadería, es un microorganismo hospedador eucariota inferior comúnmente usado. No obstante, un número de otros géneros, especies y cepas están disponibles y son útiles, tales como *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluyveromyces* (*K. lactis*, *K. fragilis, K. bulgaricus K. wickeramii*, *K. waltii*, *K. drosophilarum*, *K. thermotolerans*, y *K. marxianus*), *Yarrowia*, *Pichia pastoris*, *Candida* (*C. albicans*), *Trichoderma reesia*, *Neurospora crassa*, *Schwanniomyces* (*S. occidentalis*), y hongos filamentosos tales como, por ejemplo *Penicillium*, *Tolypocladium*, y *Aspergillus* (*A. nidulans* y *A. niger*).

[00342] Las células hospedadoras de mamíferos útiles incluyen células COS-7, células HEK293; células renales de hámster bebé (BHK, *Baby Hamster Kidney*); células de ovario de hámster chino (CHO); células de Sertoli de ratón; células renales de mono verde africano (VERO-76), y similares.

[00343] Las células hospedadoras usadas para producir el anticuerpo anti-CD39 de esta invención pueden cultivarse en una variedad de medios. Los medios disponibles comercialmente tales como, por ejemplo, medio F10 de Ham, Medio Esencial Mínimo (MEM, *Minimal Essential Medium*), RPMI-1640, y Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM, *Dulbecco's Modified Eagle's Medium*) son adecuados para cultivar las células hospedadoras. Asimismo, cualquiera de los medios descritos en Ham et al., *Meth. Enz.*, 1979, 58:44; Barnes et al., *Anal. Biochem.*, 1980, 102:255; y las Patentes U.S. Nos. 4.767.704, 4.657.866, 4.927.762, 4.560.655, y 5.122.469, o WO 90/03430 y WO 87/00195 puede ser utilizado.

[00344] Cualquiera de estos medios pueden ser suplementado como sea necesario con hormonas y/u otros factores de crecimiento (tales como insulina, transferrina, o factor de crecimiento epidérmico), sales (tales como cloruro de sodio, calcio, magnesio, y fosfato), tampones (tales como HEPES), nucleótidos (tales como adenosina y timidina), antibióticos, elementos traza (definidos como compuestos inorgánicos usualmente presentes a concentraciones finales en el rango micromolar), y glucosa o una fuente de energía

equivalente. Cualesquiera otros suplementos necesarios también pueden ser incluidos a concentraciones apropiadas que serían conocidas por las personas versadas en el arte.

[00345] Las condiciones de cultivo, tales como temperatura, pH, y similares, son las previamente utilizadas con la célula hospedadora seleccionada para expresión, y serán evidentes para la persona medianamente versada en el arte.

[00346] Cuando se usan técnicas recombinantes, el anticuerpo se puede producir a nivel intracelular, en el espacio periplasmático, o ser directamente secretado en el medio. Si el anticuerpo es producido intracelularmente, como un primer paso, los desechos particulares, ya sea células hospedadoras o fragmentos lisados, son removidos, por ejemplo, mediante centrifugación o ultrafiltración. Por ejemplo, Carter et al. (*Bio/Technology*, 1992, 10:163-167) describe un procedimiento para aislar anticuerpos que son secretados al espacio periplasmático de *E. coli*. Brevemente, la pasta celular es descongelada en presencia de acetato de sodio (pH 3,5), EDTA, y fenilmetilsulfonilfluoruro (PMSF) en el lapso de aproximadamente 30 minutos. Los desechos celulares se pueden extraer por centrifugación.

[00347] En algunas formas de realización, el anticuerpo es producido en un sistema libre de células. En algunos aspectos, el sistema libre de células es un sistema de transcripción y traducción *in vitro* tal como se describe en Yin et al., *mAbs*, 2012, 4:217-225, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En algunos aspectos, el sistema libre de células utiliza un extracto libre de células de una célula eucariota o de una célula procariota. En algunos aspectos, la célula procariota es *E. coli*. La expresión libre de células del anticuerpo puede ser útil, por ejemplo, donde el anticuerpo se acumula en una célula como un agregado insoluble, o donde los rendimientos de la expresión periplasmática son bajos.

[00348] Cuando el anticuerpo es secretado en el medio, los sobrenadantes de dichos sistemas de expresión se concentran primero generalmente usando un filtro de concentración de proteínas disponible a nivel comercial, por ejemplo, una unidad de filtración Amicon® o Millipore® Pellcon®. Un inhibidor de proteasa tal como PMSF puede ser incluido en cualquiera de los pasos anteriores para inhibir proteólisis y pueden incluirse antibióticos para evitar el crecimiento de contaminantes adventicios.

[00349] La composición de anticuerpos preparada a partir de las células se puede purificar usando, por ejemplo, cromatografía de hidroxilapatita, electroforesis en gel,

diálisis, y cromatografía por afinidad, donde la cromatografía por afinidad es una técnica de purificación particularmente útil. La adecuabilidad de la proteína A como ligando por afinidad depende de la especie y el isotipo de cualquier dominio Fc de inmunoglobulina que está presente en el anticuerpo. La proteína A se puede usar para purificar los anticuerpos que se basan en las cadenas pesadas humanas γ1, γ2, o γ4 (Lindmark et al., *J. Immunol. Meth.*, 1983, 62:1-13). La proteína G es útil para todos los isotipos de ratón y para γ3 humana (Guss et al., *EMBO J.*, 1986, 5:1567-1575).

[00350] La matriz a la cual el ligando por afinidad está unido es con mayor frecuencia agarosa, pero existen otras matrices disponibles. Las matrices mecánicamente estables tales como el poli(estirenodivinil)benceno o vidrio de poro controlado permiten velocidades de flujo más altas y tiempos de procesamiento más cortos que los que se pueden alcanzar con la agarosa. Cuando el anticuerpo comprende un dominio C_{H3}, la resina BakerBond ABX® es útil para la purificación.

[00351] Otras técnicas para la purificación de proteínas, tales como fraccionamiento sobre una columna de intercambio iónico, precipitación de etanol, HPLC de fase reversa, cromatografía sobre sílice, cromatografía sobre heparina Sepharose®, cromatoenfoque, SDS-PAGE, y precipitación de sulfato de amonio, también se encuentran disponibles, y pueden ser aplicadas por la persona versada en el arte.

[00352] Siguiendo cualquier paso de purificación preliminar, la mezcla que comprende el anticuerpo de interés y contaminantes se puede someter a cromatografía de interacción hidrófoba a pH bajo usando un tampón de elución a un pH de entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 4,5, generalmente realizada a concentraciones de sal bajas (por ejemplo, sal desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 0,25 M).

11. Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

[00353] Cualquiera de los anticuerpos provistos en la presente puede proveerse en cualquier composición farmacéutica apropiada y administrarse por cualquier vía de administración adecuada. Las vías de administración adecuadas incluyen, a modo no taxativo, vías de inhalación, intraarteriales, intradérmicas intramusculares, intraperitoneales, intravenosas, nasales, parenterales, pulmonares, y subcutáneas.

[00354] La composición farmacéutica puede comprender uno o más excipientes farmacéuticos. Puede utilizarse cualquier excipiente farmacéutico adecuado, y cualquier

persona versada en el arte es capaz de seleccionar excipientes farmacéuticos adecuados. Por consiguiente, los excipientes farmacéuticos provistos a continuación están destinados a ser ilustrativos y no restrictivos. Los excipientes farmacéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, aquellos descriptos en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6ta Ed. (2009), incorporado por referencia en su totalidad.

[00355] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un agente anti-espumante. Puede utilizarse cualquier agente anti-espumante adecuado. En algunos aspectos, el agente anti-espumante se selecciona entre un alcohol, un éter, un aceite, una cera, una silicona, un agente tensoactivo, y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el agente anti-espumante se selecciona entre un aceite mineral, un aceite vegetal, etileno bis estearamida, una cera de parafina, una cera éster, una cera de alcohol graso, un alcohol graso de cadena larga, un jabón de ácido graso, un éster de ácido graso, un glicol de silicona, una fluorosilicona, un copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, polidimetilsiloxano-dióxido de silicio, éter, alcohol octílico, alcohol caprílico, trioleato de sorbitano, alcohol etílico, 2-etil-hexanol, dimeticona, alcohol oleico, simeticona y combinaciones de los mismos.

[00356] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un cosolvente. Ejemplos ilustrativos de cosolventes incluyen etanol, poli(etileno), glicol, butilenglicol, dimetilacetamida, glicerina y propilenglicol.

[00357] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un tampón. Ejemplos ilustrativos de tampones incluyen acetato, borato, carbonato, lactato, malato, fosfato, citrato, hidróxido, dietanolamina, monoetanolamina, glicina, metionina, goma guar y glutamato monosódico.

[00358] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un portador o relleno. Ejemplos ilustrativos de portadores o rellenos incluyen lactosa, maltodextrina, manitol, sorbitol, quitosano, ácido esteárico, goma de xantano y goma guar.

[00359] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un agente tensoactivo. Ejemplos ilustrativos de agentes tensoactivos incluyen *d*-alfa tocoferol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, docusato de sodio, behenato de glicerilo, monooleato de glicerilo, ácido láurico, hidroxiestearato de macrogol 15, alcohol miristílico, fosfolípidos, éteres alquílicos de

polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano, estearatos de polioxietileno, polioxilglicéridos, lauril sulfato de sodio, ésteres de sorbitán, y succinato de polietilen(glicol) de vitamina E.

[00360] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un agente antiaglomerante. Los ejemplos ilustrativos de agentes antiaglomerantes incluyen fosfato de calcio (tribásico), hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa y óxido de magnesio.

[00361] Otros excipientes que pueden utilizarse con las composiciones farmacéuticas incluyen, por ejemplo, albúmina, antioxidantes, agentes antibacterianos, agentes antimicóticos, polímeros bioabsorbibles, agentes quelantes, agentes de liberación controlada, diluyentes, agentes dispersantes, potenciadores de disolución, agentes emulsionantes, agentes gelificantes, bases para ungüentos, potenciadores de penetración, conservantes, agentes solubilizantes, solventes, agentes estabilizadores, y azúcares. Se describen ejemplos específicos de cada uno de estos agentes, por ejemplo, en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6ta Ed. (2009), The Pharmaceutical Press, incorporado por referencia en su totalidad.

[00362] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un solvente. En algunos aspectos, el solvente es solución salina, tal como una solución salina isotónica estéril o una solución de dextrosa. En algunos aspectos, el solvente es agua para inyección.

[00363] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas están en una forma particular, tal como una micropartícula o nanopartícula. Las micropartículas y nanopartículas pueden formarse a partir de cualquier material adecuado, tal como un polímero o un lípido. En algunos aspectos, las micropartículas o nanopartículas son micelas, liposomas o polimerosomas. En ciertas formas de realización, una composición como la provista en la presente es una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria. Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas unitarias provistas en la presente comprenden una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de uno o más anticuerpos profilácticos o terapéuticos.

[00364] En la presente se contemplan, además, composiciones farmacéuticas anhidras y formas farmacéuticas que comprenden un anticuerpo, dado que el agua puede facilitar la

degradación de algunos anticuerpos.

[00365] Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas farmacéuticas provistas en la presente se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan baja humedad y condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria pueden ser anhidras si se espera que entren en contacto sustancial con la humedad durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento.

[00366] Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de tal modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras pueden envasarse utilizando materiales que se sabe previenen la exposición al agua de modo que puedan incluirse en los kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, a modo no taxativo, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), blísteres y tiras.

11.1. Formas farmacéuticas parenterales

[00367] En ciertas formas de realización, se proveen formas farmacéuticas parenterales. Las formas farmacéuticas parenterales pueden administrarse a sujetos por varias vías que incluyen, a modo no taxativo, subcutáneas, intravenosas (incluyendo inyección en bolo), intramusculares, e intraarteriales. Debido a que su administración típicamente elude las defensas naturales de los sujetos contra los contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales son típicamente estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un sujeto. Los ejemplos de formas farmacéuticas parenterales incluyen, a modo no taxativo, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

[00368] Los vehículos adecuados que pueden utilizarse para proveer formas farmacéuticas parenterales son bien conocidos para aquellas personas versadas en el arte. Los ejemplos incluyen, a modo no taxativo: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, a modo no taxativo, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de cloruro de sodio y dextrosa e inyección de lactato de Ringer; vehículos miscibles en agua tales como, a modo no taxativo, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, a modo no taxativo,

aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

[00369] Los excipientes que aumentan la solubilidad de uno o más de los anticuerpos divulgados en la presente también pueden incorporarse en las formas farmacéuticas parenterales.

11.2. Dosis y formas farmacéuticas unitarias

[00370] En la terapéutica humana, el doctor determinará la posología que considere más apropiada de acuerdo con un tratamiento preventivo o curativo y de acuerdo con la edad, el peso, la afección y otros factores específicos al sujeto que será tratado.

[00371] La cantidad del anticuerpo o composición que será efectiva en la prevención o tratamiento de un trastorno, o uno o más síntomas del mismo, podrá variar con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o condición, y la vía por la cual se administra el anticuerpo. La frecuencia y la dosis también variarán de acuerdo con factores específicos para cada sujeto dependiendo de la terapia específica (por ejemplo, agentes terapéuticos o profilácticos) administrada, la gravedad del trastorno, enfermedad, o afección, la vía de administración, así como la edad, el cuerpo, el peso, la respuesta, y los antecedentes clínicos del sujeto. Las dosis efectivas pueden extrapolarse a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

[00372] En algunas formas de realización, las dosis de ejemplo de una composición incluyen cantidades del anticuerpo en miligramos o microgramos por kilogramo de peso del sujeto o la muestra (por ejemplo, aproximadamente 10 microgramos por kilogramo hasta aproximadamente 50 miligramos por kilogramo, aproximadamente 100 microgramos por kilogramo hasta aproximadamente 25 miligramos por kilogramo, o aproximadamente 100 microgramos por kilogramo hasta aproximadamente 10 miligramos por kilogramo). En cierta forma de realización, la dosis del anticuerpo provisto en la presente, basada en el peso del anticuerpo, administrada para prevenir, tratar, controlar o mejorar un trastorno, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto es de 0,1 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg, o 15 mg/kg o más del peso corporal del sujeto. En otra forma de realización, la dosis de la composición o una composición provista en la presente, administrada para prevenir, tratar, controlar, o mejorar un trastorno o uno o más síntomas del mismo en un sujeto es de 0,1 mg a 200 mg; 0,1 mg a 100 mg; 0,1 mg a 50 mg; 0,1 mg a

25 mg; 0,1 mg a 20 mg; 0,1 mg a 15 mg; 0,1 mg a 10 mg; 0,1 mg a 7,5 mg; 0,1 mg a 5 mg; 0,1 a 2,5 mg; 0,25 mg a 20 mg; 0,25 a 15 mg; 0,25 a 12 mg; 0,25 a 10 mg; 0,25 mg a 7,5 mg; 0,25 mg a 5 mg; 0,25 mg a 2,5 mg; 0,5 mg a 20 mg; 0,5 a 15 mg; 0,5 a 12 mg; 0,5 a 10 mg; 0,5 mg a 7,5 mg; 0,5 mg a 5 mg; 0,5 mg a 2,5 mg; 1 mg a 20 mg; 1 mg a 15 mg; 1 mg a 12 mg; 1 mg a 10 mg; 1 mg a 7,5 mg; 1 mg a 5 mg; o 1 mg a 2,5 mg.

[00373] La dosis puede ser administrada de acuerdo con un esquema adecuado; por ejemplo, una, dos veces, tres veces, o cuatro veces semanales. Puede ser necesario utilizar dosis del anticuerpo por fuera de los rangos divulgados en la presente en algunos casos, como será evidente para aquellas personas versadas en el arte. Además, cabe destacar que el clínico o el médico de cabecera sabrán cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia de acuerdo con la respuesta del sujeto.

[00374] Pueden aplicarse cantidades terapéuticamente efectivas diferentes para diferentes enfermedades y afecciones, como será fácilmente entendido por aquellas personas versadas en el arte. En forma similar, las cantidades suficientes para prevenir, controlar, tratar o mejorar tales trastornos, pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir, los efectos adversos asociados con los anticuerpos que se proveen en la presente también son acompañadas de las cantidades de dosificación y la frecuencia de las dosis programada que se describen en la presente. Además, cuando a un sujeto se le administran múltiples dosis de la composición provista en la presente, no todas las dosis necesitan ser iguales. Por ejemplo, la dosis administrada al sujeto puede incrementarse para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico de la composición o puede disminuirse para reducir uno o más efectos secundarios que un sujeto particular esté experimentando.

[00375] En ciertas formas de realización, puede iniciarse el tratamiento o la prevención con una o más dosis de carga de un anticuerpo o composición tal como se provee en la presente, seguido de una o más dosis de mantenimiento.

[00376] En ciertas formas de realización, se puede administrar una dosis de un anticuerpo o composición provistos en la presente para lograr una concentración en estado estable del anticuerpo en la sangre o el suero del sujeto. La concentración en estado estable puede determinarse por medición de acuerdo con técnicas disponibles para aquellas personas versadas en el arte o puede basarse en las características físicas del sujeto tales como altura, peso y edad.

[00377] En ciertas formas de realización, puede repetirse la administración de la misma composición y las aplicaciones pueden separarse por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses, o 6 meses. En otras formas de realización, puede repetirse la administración del mismo agente profiláctico o terapéutico, y la administración puede separarse por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses, o 6 meses.

12. Aplicaciones terapéuticas

[00378] Para aplicaciones terapéuticas, los anticuerpos de la invención se administran a un mamífero, generalmente un humano, en una forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable como cualquiera de las conocidas en el arte y las descritas anteriormente. Por ejemplo, los anticuerpos de la invención pueden administrarse a un humano por vía intravenosa como un bolo o por una infusión continua durante un período de tiempo, por vía intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intra-articular, intrasinovial, intratecal o intratumoral. Los anticuerpos también son adecuadamente administrados por vía peritumoral, intralesional o perilesional para ejercer efectos terapéuticos tanto locales como sistémicos. La vía intraperitoneal puede ser particularmente útil, por ejemplo, en el tratamiento de tumores ováricos.

[00379] Los anticuerpos provistos en la presente pueden ser útiles para el tratamiento de cualquier enfermedad o afección que implique CD39 tal como cáncer, enfermedad autoinmunitaria e infección.

[00380] Cualquier cáncer adecuado puede tratarse con los anticuerpos provistos en la presente. Los tipos de cáncer adecuados ilustrativos incluyen, por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda (ALL, *Acute Lymphoblastic Leukemia*), leucemia mieloide aguda (AML, *Acute Myeloid Leukemia*), carcinoma corticosuprarrenal, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma, carcinoma de células basales, tumor cerebral, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de mana, tumor bronquial, Linfoma de Burkitt, carcinoma de origen primario desconocido, tumor cardíaco, cáncer cervical, cordoma, leucemia linfocítica crónica (CLL, *Chronic Lymphocytic Leukemia*), leucemia mielógena crónica (CML, *Chronic Myelogenous Leukemia*), neoplasma mieloproliferativo crónico, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, carcinoma ductal, tumor embrionario, cáncer endometrial, ependimoma, cáncer esofágico,

estesioneuroblastoma, histiocitoma fibroso, sarcoma de Ewing, cáncer de ojo, tumor de células germinales, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, cáncer de cabeza y cuello, leucemia de células pilosas, cáncer hepatocelular, histiocitosis, linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe melanoma intraocular, tumor de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de cavidad oral y labial, cáncer de hígado, carcinoma lobular in situ, cáncer de pulmón, linfoma, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico con carcinoma primario oculto del tracto medio que involucra el gen *NUT*, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa, cáncer de cavidad nasal y seno para nasal, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin , cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de la orofaringe, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, feocromocitomas, tumor pituitario, blastoma pleuropulmonar, linfoma del sistema nervioso central primario, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal y de uréter, retinoblastoma, tumor rabdoideo, cáncer de glándula salival, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, tumor de médula espinal, cáncer de estómago, linfoma de células T, tumor teratoideo, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, cáncer de vagina, cáncer vulvar y tumor de Wilms.

[00381] Cualquier enfermedad autoinmunitaria adecuada puede tratarse con los anticuerpos provistos en la presente. Las enfermedades autoinmunitarias adecuadas ilustrativas, o enfermedades con un componente autoinmunitario, incluyen, por ejemplo, encefalomielitis aguda diseminada (ADEM, *Acute Disseminated Encephalomyelitis*), leucoencefalitis hemorrágica necrosante aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípido (APS, *Antiphospholipid Syndrome*), angioedema autoinmune, anemia aplástica autoinmune, disautonomía autoinmune, hepatitis autoinmune, hiperlipidemia autoinmune, inmunodeficiencia autoinmune, enfermedad autoinmune del

oído interno (AIED, *Autoimmune Inner Ear Disease*), miocarditis autoinmune, ooforitis autoinmune, pancreatitis autoinmune, retinopatía autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune (ATP, *Autoimmune Thrombocytopenic Purpura*), enfermedad tiroidea autoinmune, urticarial autoinmune, neuropatías axonales y neuronales, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide bulloso, cardiomiopatía, enfermedad de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*), osteomielitis crónica multifocal recurrente (CRMO, *Chronic Recurrent Multifocal Ostomyelitis*), Síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial / penfigoide benigno de la mucosa, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogans, enfermedad por aglutinina fría, colitis, bloqueo cardíaco congénito, miocarditis coxsackie, enfermedad de CREST, crioglobulinemia esencial mixta, neuropatías desmielinizantes, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), lupus discoide, síndrome de Dressler, endometriosis, esofagitis eosinofílica, fascitis eosinofílica, eritema nodoso, encefalomielitis alérgica experimental, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangeitis (GPA, *Granulomatosis With Polyangiitis*) (anteriormente llamada Granulomatosis de Wegener), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, hipogammaglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*), nefropatía IgA, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, lipoproteínas inmunorreguladoras, miositis por cuerpos de inclusión, enfermedad intestinal inflamatoria. cistitis intersticial, artritis juvenil, diabetes juvenil (diabetes Tipo 1), miositis juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, conjuntivitis leñosa, enfermedad lineal de IgA (LAD, *Linear IgA Disease*), lupus eritematoso sistémico (SLE, *Systemic Lupus Erythematosus*), enfermedad de Lyme (crónica), enfermedad de Meniere, poliangeítis microscópica, enfermedad del tejido conectivo mixto (MCTD, *Mixed Connective Tissue Disease*), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia gravis, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica (de Devic), neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, PANDAS (*Pediatric*

Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus - Trastornos Neuropsiquiátricos Autoinmunitarios Pediátricos Asociados con *Estreptococo*), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH, *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*), Síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, pars planitis (uveítis periférica), pénfigo, neuropatía periférica, encefalomielitis perivenosa, anemia perniciosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares autoinmunes tipo I, II y III, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome de posterior a infarto del miocardio, síndrome pospericardiotomía, dermatitis por progesterona, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis psoriásica, fibrosis pulmonar idiopática, pioderma gangrenoso, aplasia pura de glóbulos rojos, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoidea, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, autoinmunidad de esperma y testicular, síndrome de persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda (SBE, *Subacute Bacterial Endocarditis*), síndrome de Susac, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/ arteritis de células gigantes, enfermedad trombótica, púrpura trombocitopénica (TTP, *Thrombocytopenic Purpura*), síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, diabetes tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciada (UCTD, *Undifferentiated Connective Tissue Disease*), uveitis, vasculitis, dermatosis vesiculobulosa, vitiligo y granulomatosis de Wegener (ahora denominada granulomatosis con poliangeitis o GPA, *Granulomatosis with Polyangiitis*).

[00382] Cualquier infección adecuada puede ser tratada con los anticuerpos provistos en la presente. Las infecciones adecuadas ilustrativas incluyen, por ejemplo, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C (HCV, *Hepatitis C Virus*), virus de inmunodeficiencia humana (HIV, *Human Immunodeficiency Virus*) y otras infecciones virales.

13. Aplicaciones de diagnóstico

[00383] En algunas formas de realización, los anticuerpos provistos en la presente se utilizan en aplicaciones de diagnóstico. Por ejemplo, un anticuerpo ant-CD39 puede ser útil en ensayos para proteína CD39. En algunos aspectos, el anticuerpo puede usarse para

detectar la expresión de CD39 en varias células y tejidos. Estos ensayos pueden ser útiles, por ejemplo, para evaluar cáncer y enfermedades autoinmunitarias.

[00384] En algunas aplicaciones de diagnóstico, el anticuerpo puede ser marcado con una fracción detectable. Las fracciones detectables adecuadas incluyen, a modo no taxativo, radioisótopos, etiquetas fluorescentes y etiquetas de enzima-sustrato. En otra forma de realización de la invención, el anticuerpo CD39 no necesita marcarse, y la presencia del mismo puede detectarse utilizando un anticuerpo marcado que se une específicamente al anticuerpo anti-CD39.

14. Reactivos de purificación por afinidad

[00385] Los anticuerpos de la invención pueden utilizarse como agentes de purificación por afinidad. En este proceso, los anticuerpos pueden inmovilizarse en una fase sólida tal como una resina o papel de filtro, utilizando métodos bien conocidos en el arte. El anticuerpo inmovilizado se pone en contacto con una muestra que contiene la proteína CD39 (o un fragmento de la misma) para purificarse, y luego el soporte se lava con un solvente adecuado que removerá sustancialmente todo el material en la muestra excepto la proteína CD39, que se une al anticuerpo inmovilizado. Finalmente, se lava el soporte con otro solvente adecuado, tal como un tampón de glicina, pH 5,0, que liberará la proteína CD39 del anticuerpo.

15. Kits

[00386] En algunas formas de realización, un anticuerpo anti-CD39 provisto en la presente se provee en forma de kit; es decir, una combinación envasada de reactivos en cantidades predeterminadas con instrucciones para realizar un procedimiento. En algunas formas de realización, el procedimiento es un ensayo de diagnóstico. En otras formas de realización, el procedimiento es un procedimiento terapéutico.

[00387] En algunas formas de realización, el kit comprende además un solvente para la reconstitución del anticuerpo anti-CD39. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-CD39 se provee en forma de composición farmacéutica.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Selección de proteínas de unión al antígeno de CD39

[00388] Las proteínas de unión al antígeno (ABP, *Antigen Binding Protein*) CD39 fueron seleccionadas entre una genoteca sintética de anticuerpos humanos presentados sobre la superficie de células de levadura en formato IgG, tal como se describe en líneas generales, por ejemplo, en los Documentos WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; y Xu et al., *Protein Eng. Des. Sel.,* 2013, 26:663-670 (cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad), y más específicamente como se provee más abajo. Las secuencias y características de las ABPs aisladas de la genoteca recombinante se proveen en la Tabla S.

[00389] Ocho genotecas de levaduras sintéticas humanas de control (naïve) cada una de diversidad ˜10E+09 fueron propagadas tal como se describe en los Documentos WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; y Xu et al., *Protein Eng. Des. Sel.,* 2013, 26:663-670, cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. Para las primeras dos rondas de selección, se realizó una técnica de clasificación con esfera magnética utilizando el sistema Miltenyi MACS®, tal como se describe en Siegel et al., *J. Immunol. Meth*., 2004, 286:141-153. Las siguientes rondas de selección se realizaron usando clasificación basada en citometría de flujo. Para todas las rondas de selección, el antígeno fue dominio extracelular (en lo sucesivo "ECD", *Extracellular Domain*) de CD39 humana biotinilado, y se usaron concentraciones decrecientes de antígeno en cada ronda posterior de selección. Además de la selección sobre el antígeno, algunas rondas de selección fueron empleadas para reducir el número de ligadores no específicos utilizando proteínas de membrana solubles de células de CHO (ver WO2014179363 y Xu et al., *Protein Eng. Des. Sel*., 2013, 26:663-670, cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad). Después de la ronda final de clasificación, las levaduras se plaquearon, y se eligieron las colonias individuales para la caracterización y para la designación de clones para maduración de afinidad.

[00390] Los dominios variables del anticuerpo de interés fueron sintetizados con optimización de codones para maximizar la expresión transitoria en las células hospedadoras. Las regiones variables fueron clonadas en vectores de expresión que contenían los dominios constantes de inmunoglobulina humana y su secuencia fue confirmada. Los pareamientos de vectores de cadena pesada y liviana de anticuerpos fueron transfectados en células Expi293 usando el sistema Expifectamine (Invitrogen). Los cultivos transitorios fueron cosechados el día 4 y el título de IgG del sobrenadante del cultivo celular

clarificado fue estimado usando interferometría de biocapa (BLI, *Bio-Layer Interferometry*) empleando estándares Octet (ForteBio). Los anticuerpos fueron posteriormente purificados en una columna de Proteínas A y eluidos usando glicina a un pH bajo. Las muestras de anticuerpo purificadas fueron luego sometidas a intercambio de tampón o dializadas en tampones compatibles con ensayo corriente abajo.

[00391] La pureza del anticuerpo fue evaluada al procesar las muestras en SDS-PAGE y en una columna de cromatografía analítica con exclusión por tamaño.

[00392] Barajado de cadenas livianas: Los plásmidos de cadenas pesadas fueron extraídos de los resultados de control (descritos en la presente) y transformados en una genoteca de cadenas livianas de control pre-formada con una diversidad de 10E+06. Las selecciones se realizaron tal como se describió con anterioridad con una ronda de clasificación MACS y tres rondas de clasificación FACS usando cantidades decrecientes de antígeno ECD biotinilado para las respectivas rondas. Las cadenas pesadas individuales seleccionadas del proceso de descubrimiento primario también fueron transformadas independientemente en genotecas de cadenas livianas pre-formadas separadas con una diversidad de 10E+06 y se realizaron selecciones tal como se describió más arriba con una ronda de clasificación MACS y tres rondas de clasificación FACS usando cantidades decrecientes de antígeno ECD biotinilado para las respectivas rondas.

Ejemplo 2: Maduración de afinidad

[00393] La optimización de los clones de control se llevó a cabo utilizando tres estrategias de maduración; diversificación de CDR-H1 y CDR-H2; diversificación de CDR-H3; diversificación de CDR-L1, L2 y L3; barajado de cadenas pesadas y livianas diversificadas.

[00394] Selección de CDR-H1 y CDR-H2: Las CDR-H3 de estos clones se seleccionan entre cada una de la diversificación en lote de cadenas livianas, la diversificación de cadenas livianas, y los esfuerzos de descubrimiento de control fueron independientemente recombinados en genotecas pre-formadas con variantes CDR-H1 y CDR-H2 de una diversidad de >10E+8 y las selecciones se realizaron usando antígeno ECD. Las presiones de afinidad se aplicaron usando concentraciones decrecientes de antígeno.

[00395] Selección de CDR-H3: Los clones obtenidos del procedimiento de selección

de CDR-H1 y CDR-H2 se sometieron a rondas adicionales de maduración de afinidad mediante mutagénesis de dímeros de secuenciación (*walking*) de la cadena pesada. Las selecciones se realizaron usando ECD como antígeno generalmente tal como se describió con anterioridad pero además de emplear clasificación FACS para todas las rondas de selección.

[00396] Selección de CDR-L1, L2, L3: Los clones obtenidos del procedimiento de selección de CDR-H1 y CDR-H2 se sometieron a rondas adicionales de maduración de afinidad vía mutagénesis de la cadena liviana. La diversidad de CDR-L1 y CDR-L2 derivó de una genoteca preformada mientras que la diversidad de CDR-L3 derivó de mutagénesis de dímeros de secuenciación (*walking*). Las selecciones se realizaron usando ECD como antígeno generalmente tal como se describió más arriba pero además de emplear clasificación FACS para todas las rondas de selección, con una ronda de MACS seguida de tres rondas de FACS en el proceso de CDR-L1, L2, L3 aquí descrito.

[00397] Barajado de cadenas pesadas y cadenas livianas diversificadas: Los resultados de la diversificación de cadenas pesadas y diversificación de cadenas livianas que se describieron con anterioridad fueron recombinados, y las selecciones se realizaron usando ECD como antígeno generalmente tal como se describió con anterioridad, pero sumado al empleo de clasificación FACS para todas las rondas de selección.

Ejemplo 3: Afinidad monovalente de anticuerpos anti-hCD39 por el dominio extracelular de CD39 recombinante

[00398] La cinética de unión se midió usando el sistema Octet Red96 (ForteBio) a 25 ºC en tampón de corrida (1x Tampón Pall ForteBio Kinetics diluido en PBS o Tris pH 7,4). Brevemente, 1,25 mg/ml de anticuerpos anti-hCD39 no marcados fueron inmovilizados sobre sensores de anti-Fc humana. Después de un paso inicial corto en el tampón de corrida, los sensores fueron expuestos a diversas concentraciones (10-300 nM) de rhCD39-ECD-His (R&D Systems) para el paso de asociación. La disociación del complejo fue monitoreado ante la exposición de los sensores al tampón de corrida una vez más. Los datos fueron procesados usando software ForteBio Octet con sustracción inicial, ajuste global y modelo de unión 1:1 para obtener las tasas de asociación y disociación. El valor K_D se calculó a partir de la relación entre k_d y k_a.

[00399] Los datos ilustrados en la FIG. 1 tuvieron R^2 >0,980. PF= ajuste deficiente.

Los datos del transcurso de tiempo de asociación y disociación se ajustaron globalmente con un modelo simple de unión de Langmuir 1:1 para arrojar los valores de asociación (on-rate, kon) y disociación (off-rate, koff). Las constantes de disociación en equilibrio (K_D) se calcularon a partir de los valores kon y koff. Los valores kon oscilaron entre 1,93E+04 y 1,72E+06 $M^{-1}s^{-1}$ y los valores off rate oscilaron entre 3,65E-01 y 1,11E-04 s^{-1}. Los valores K_D oscilaron entre 4,09E-07 y 7,31E-011 molar lo que indica que todos los anticuerpos se unieron con afinidad moderada o alta por el ECD de CD39 humana.

[00400] La parálogo-especificidad de los anticuerpos anti-CD39 fue evaluada por interferometría de biocapa usando ENTDP2 humana recombinante soluble y ENTDP3 humana recombinante soluble (ambas de R&D Systems). Las ENTDP2 y ENTDP3 son enzimas con funciones similares a la CD39. Ninguno de los anticuerpos exhibieron unión detectable a ENTDP2 o ENTDP3 (no se ilustran los datos). Por lo tanto, todos los anticuerpos exhiben unión específica a la CD39 humana.

Ejemplo 4: Inhibición del dominio extracelular de CD39 humana recombinante

[00401] La inhibición del ECD de CD39 humana recombinante por los anticuerpos anti-CD39 se midió de la siguiente manera: Se combinó CD39 humana recombinante/ENTPD1 (4397-EN de R&D Systems) (concentración final de 5 o 10 nM) con IgGs anti-CD39 (concentración final de 0,25 o 1 mM) en 25 mM Tris, 5 mM $CaCl_2$, pH 7,5 en una placa de 96 cavidades, y se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agregó ATP (Sigma A1852-1VL) a una concentración final de 500 mM y se incubó a 37 ºC durante 60 minutos. La placa se colocó luego a temperatura ambiente y se agregó solución de ensayo de viabilidad de células, CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay, a cada cavidad de la placa de ensayo, se mezcló y se leyó en un lector de microplacas usando ensayo "CellTiter-Glo Luminescent" preestablecido. Las reacciones de control consistentes en IgG de control negativo, IgG solamente (sin ATP), ATP solamente (sin CD39) fueron procesadas usando el mismo método. Los valores de los datos son el promedio de 2 réplicas.

[00402] La inhibición de actividad enzimática del ECD de CD39 humana por los anticuerpos anti-CD39 se determinó al medir los niveles de ATP usando el ensayo CellTiter-Glo (FIGs. 2 A-E). Se observó catabolismo enzimático de ATP por ECD de CD39 en presencia de un anticuerpo de control de isotipo o sin IgG con valores RLU promedio en un rango de 38 a 857. Todos los anticuerpos anti-CD39 mostraron una marcada inhibición del

catabolismo de ATP por CD39, que tiene valores RLU promedio mucho más altos que el anticuerpo de control de isotipo (valores RLU promedio de 4890 a 20329). Por el contrario, el anticuerpo BY40va Benchmark no mostró inhibición significativa de ECD de CD39 en este ensayo, teniendo valores RLU similares al anticuerpo de control de isotipo (valores RLU promedio 11 y 415).

Ejemplo 5: Los anticuerpos se unen a células de CHO que expresan CD39 de humano y mono Cynomolgus

[00403] Unión de IgGs anti-CD39 a células CD39 de ovario de hámster chino (CHO, *Chinese Hamster Ovary*) K1. Se incubaron 100 nM IgGs (cada anticuerpo está indicado como un único número de clon en la FIG.) a 25 ºC durante 30 minutos sobre hielo en solución salina tamponada en fosfato (PBS, *Phosphate Buffered Saline*) con células parentales de CHO o células de CHO diseñadas para expresar CD39 humana o de macaco Cynomolgus (*Macaca fascicularis*) (células CD39 de CHO). Las células fueron luego lavadas con PBS helada y se incubaron con una IgG de cabra anti-humana marcada por fluorescencia durante 20 minutos sobre hielo. Las células fueron lavadas y resuspendidas en PBS helada antes del análisis por citometría de flujo. Los niveles de unión de plegamiento sobre el fondo representan la relación entre los valores de la mediana de intensidad de fluorescencia (MFI, *Median Fluorescence Intensity*) para los anticuerpos anti-CD39 que se unen a CD39 de CHO y los valores MFI para los anticuerpos anti-CD39 que se unen a las células parentales de CHO.

[00404] Los anticuerpos anti-CD39 se unieron a células de CHO que expresan CD39 celular humana (células CD39 de CHO) y no exhibieron unión significativa a células parentales de CHO (FIGS. 2F-J). La unión de estos anticuerpos a células CD39 de CHO se encuentra en el rango de 10 a 2033 veces sobre el fondo. Los anticuerpos 28337 y 27575 no mostraron unión significativa a las células CD39 de CHO (solamente 2 a 4 veces sobre el fondo) (FIGS. 2F-J) lo que indica que estos anticuerpos no tienen afinidad baja por la forma celular de CD39 humana.

[00405] La ortólogo-especificidad de los anticuerpos anti-CD39 se evaluó con citometría de flujo usando células de CHO diseñadas para expresar CD39 de macaco Cynomolgus o ratón. Los anticuerpos anti-CD39 se unieron a CD39 de macaco Cynomolgus a un grado similar a la CD39 humana (FIGS. 2 F-J). Ninguno de los anticuerpos anti-CD39

mostró unión detectable a CD39 de ratón. Por ende, los anticuerpos anti-CD39 son reactivos en forma cruzada con CD39 de macaco Cynomolgus pero no con CD39 de ratón.

Ejemplo 6: Unión de los anticuerpos a CD39 de superficie celular en células MEL-28 o 721 y anticuerpos que inhiben CD39 sobre células MEL-28 en un ensayo de ATPAsa a corto plazo

[00406] Las células se incubaron con anticuerpos anti-CD39 diluidos en forma seriada durante 30 minutos a 4 ºC. Las células se lavaron 3 veces en tampón de FACS (PS, 2% FBS, y 2 mM EDTA) y a continuación se incubaron con anticuerpo secundario (IgG anti-humana de cabra, Southern Biotech) a 1:100 durante 30 minutos a 4 ºC. Las células se lavaron, se resuspendieron en tampón de FACS, y se analizaron para determinar la unión mediante análisis de citometría de flujo en BD Celesta.

[00407] Se lavaron $3{,}5x10^4$ células MEL-28/cavidad con tampón Tris y se incubaron con anticuerpo diluido en forma seriada (100-0,00013 nM) durante 30 minutos a 37 ºC. Se agregaron 50 µM de ATP a cada cavidad y se incubaron con las células durante 15 minutos. Los sobrenadantes se recolectaron y se analizaron en ensayo con verde de malaquita, Malachite Green Assay (R&D) de acuerdo con el protocolo del fabricante. El fosfato liberado del procesamiento por CD39 del ATP se usó como lectura de la actividad enzimática. Se usó palivizumab como control de isotipo, y ARL (Tocris) y POM-1 (Alpha Aesar), inhibidores de moléculas pequeñas no específicos de CD39, se usaron como controles positivos a 100 µm.

[00408] Todos los anticuerpos se unieron a CD39 expresada en forma endógena en ambas líneas celulares con afinidad similar con rangos de EC50 de 0,05 a 0,28 µg/ml en MEL-28 (ver Fig. 3 A) y con rangos de EC50 de 0,2-7,5 µg/ml en la línea celular 721.22 (ver Fig.3B). La señal máxima (MFI) difirió entre los anticuerpos evaluados incluso cuando los valores EC50 fueron similares (FIGS. 3A-B).

[00409] Después de la confirmación de la unión celular, los anticuerpos anti-CD39 se evaluaron para determinar la inhibición de la actividad de la ATPasa en la célula MEL-28 en un ensayo de lectura de fosfato verde de malaquita a corto plazo de 30 minutos. El control de isotipo se usó para establecer la máxima señal posible del procesamiento del ATP en células MEL-28. La adición de 50 µm de ATP a las células típicamente generó una señal de 55-60 µM de fosfato en este ensayo (ver las Fig.4 A y B). Los anticuerpos anti-CD39

inhibieron la actividad de la ATPasa en las células MEL-28 al 60-80% en la concentración más alta de los anticuerpos evaluados (100 nM). Este nivel de inhibición fue similar a los inhibidores de ATPasa no específicos, ARL y POM1 (ver la Fig. 4A). Los valores IC50 para los anticuerpos anti-CD39 en ensayo verde de malaquita en MEL-28 estuvieron todos en un rango sub-nanomolar (ver la Fig. 4B).

Ejemplo 7: Conservación de ATP cuantificada cuando las células MEL-28 se tratan con inhibidores enzimáticos de CD39

[00410] Se plaquearon $3,5x10^4$ células MEL-28 toda la noche a 37 ºC. Las células se lavaron con tampón de ensayo Tris para extraer el fosfato. Se incubaron 100 nM en titulación descendente a 0,005 pM de anticuerpos monoclonales con células durante 30 minutos a 37 ºC. Se agregaron 50 µM de ATP y se incubaron durante 15 minutos. Los sobrenadantes se cosecharon y se congelaron. Los sobrenadantes se descongelaron y se evaluaron en cuanto al ATP usando el kit de ensayo EnzyLight (EnzyLight ATP Assay Kit, BioAssay Systems). Se usó palivizumab como un control de isotipo, y ARL (Tocris) y POM-1 (Alpha Aesar) usados a una concentración de 100 µM son inhibidores de moléculas pequeñas no específicos de CD39 como controles positivos.

[00411] Casi no se detectó ATP después de 30 minutos post-adición de ATP a las células en las muestras no tratadas y/o tratadas con isotipo (ver Fig. 5 A) mientras que todos los anticuerpos anti-CD39 evaluados evitaron el procesamiento del ATP de una manera dependiente de la dosis (ver las Fig. 5 A, B). La mayoría de los anticuerpos anti-CD39 evaluados en este ensayo evitaron el procesamiento del ATP por la CD39 a un grado similar al ARL (ver la Fig. 5A). Los valores IC50 de los anticuerpos anti-CD39 en el ensayo de conservación del ATP oscilaron entre 0,02 y 0,1 nM. La potencia total de los anticuerpos en este ensayo fue consistente con la observada en el ensayo de lectura de fosfato con verde de malaquita.

Ejemplo 8: Los anticuerpos inhiben la actividad de CD39 en MEL-28 en un ensayo toda la noche

[00412] Se plaquearon $3,5x10^4$ células MEL-28/cavidad y se incubaron con anticuerpos toda la noche a 37 ºC. Las células se lavaron para extraer FBS. Las células luego se pretrataron con anticuerpos en medios libre de FBS X-VIVO 15 toda la noche a 37 ºC. Luego se añadió ATP a 50 µM durante 15 minutos. Los sobrenadantes se recolectaron y

analizaron usando kit AMP-Glo de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega). Se usó palivizumab como control de isotipo, y se usó POM-1 (Alpha Aesar), un inhibidor de moléculas pequeñas no específico de CD39, como control positivo a 100 µM.

[00413] Los anticuerpos anti-CD39 evaluados en el ensayo con AMPGlo toda la noche en las células MEL-28 demostraron inhibición sostenida de la actividad de la ATPasa según lo indicaron los niveles de AMP disminuidos presentes en los sobrenadantes (ver FIG. 6A). La inhibición de la actividad de CD39 por los anticuerpos fue equivalente a, o más potente en comparación con, el tratamiento de POM-1. Los datos son consistentes con los resultados obtenidos en el ensayo con verde de malaquita a corto plazo de la CD39 en MEL-28 (ver FIG 4). Los anticuerpos evaluados en un ensayo toda la noche tuvieron valores IC50 en un ensayo de inhibición de CD39 con AMPGlo en el rango de 0,01 a 0,3 nM. (ver Fig. 6 B)

Ejemplo 9: Los anticuerpos anti-CD 39 se unen a células B primarias de humanos y monos Cynomolgus

[00414] Se aislaron células B de un leukopak (producto de leucaféresis) de donantes humanos usando el kit de aislamiento de células B EasySep (STEMCELL Technologies). Los monocitos de monos Cynomolgus se purificaron a partir de la sangre fresca de monos Cynomolgus usando el kit de selección NHP CD14+ (Miltenyi) y el producto filtrado se recolectó y tiñó con anticuerpos CD4, CD8, CD20, CD16, y CD3 (BD). Las células B humanas o células de monos Cynomolgus se incubaron con anticuerpos anti-CD39 diluidos en forma seriada (15 µg/ml dilución seriada en 7,5 veces, 8 puntos) durante 30 minutos a 4 ºC. Las células se lavaron 3 veces en tampón de FACS (PS, 2% FBS, y 2 mM EDTA) y se incubaron con anticuerpo secundario (IgG anti-humana de ratón, Southern Biotech) a 1:100 durante 30 minutos a 4 ºC. Las células se lavaron 2 veces en tampón de FACS y se resuspendieron en tampón de FACS y analizaron en BD Celesta.

[00415] La detección de la unión del anticuerpo es tal como se describe en la FIG. 7 donde las células B se incubaron con anticuerpos diluidos en forma seriada, y se detectaron usando un anticuerpo marcado con fluorescencia y se analizaron mediante citometría de flujo. Los resultados se ilustran en la FIG. 7 y parecen indicar que los anticuerpos se unen específicamente a tanto a células B humanas como a células B de monos Cynomolgus con valores EC50 en el rango de 0,02 µg/ml a 3,18 µg/ml (humanas) y de 0,03 µg/ml a 0,17

µg/ml (monos Cynomolgus). Se observó unión similar en líneas de células tumorales humanas (FIG. 3) donde el subconjunto de anticuerpos tuvo una MFI máxima baja y un subconjunto tuvo una MFI alta tanto para las células B humanas como para las células B de monos Cynomolgus.

Ejemplo 10: Los anticuerpos inhiben la actividad de CD39 en células B humanas

[00416] Las células B fueron aisladas de leukopak humano usando kit de aislamiento de células B EasySep (STEMCELL Technologies). Se lavaron $5x10^4$ células B/cavidad con tampón Tris y se incubaron con anticuerpos diluidos en forma seriada (100-0,00013nM) durante 30 minutos a 37 ºC. Se agregaron 50 µM ATP a cada cavidad, y se incubaron con células durante 2 horas. Los sobrenadantes se recolectaron y analizaron en ensayo con verde de malaquita, Malachite Green Assay (R&D), de acuerdo con el protocolo del fabricante. El fosfato liberado a partir del procesamiento por CD39 del ATP se usó como lectura de la actividad enzimática. Se usó palivizumab como un control de isotipo, y ARL (Tocris) y POM-1 (Alpha Aesar), inhibidores de moléculas pequeñas no específicos de CD39, se usaron como controles positivos a 100 µM.

[00417] Se demostró que los anticuerpos se unieron a células B primarias de humanos y monos Cynomolgus (ver FIG. 7) y el siguiente paso fue evaluar la inhibición de hidrólisis de ATP mediante la detección de fosfato libre (Pi) usando un ensayo con verde de malaquita. Los resultados se ilustran en la FIG. 8 e indican que los anticuerpos anti-CD39 inhiben la inhibición/desfosforilación enzimática de ATP por las células B humanas primarias. La capacidad de los anticuerpos para inhibir la actividad enzimática fue comparable independientemente de la MFI alta vs. MFI máxima baja detectada en la unión a células B humanas (FIG. 7).

Ejemplo 11: Los anticuerpos anti-CD39 inhiben la actividad de ATPAsa en monocitos humanos y de monos Cynomolgus

[00418] Se purificaron monocitos humanos del leukopak usando el kit de aislamiento de monocitos humanos EasySep (STEMCELL). Los monocitos de monos Cynomolgus se aislaron de sangre entera de monos Cynomolgus usando el kit de selección de NHP CD14+ (Miltenyi). Los monocitos a $5x10^4$ células/cavidad se lavaron con tampón Tris y se incubaron con anticuerpos anti-CD39 diluidos en forma seriada (100-0,00013nM) durante 30 minutos a 37 ºC. Se agregaron 50 µM ATP a las células durante 15 minutos a 37 ºC y los

sobrenadantes se cosecharon y analizaron en ensayo con verde de malaquita (R&D) para determinar los niveles de fosfato. Se usó palivizumab como control de isotipo, y se usaron ARL (Tocris) y POM-1 (Alpha Aesar), inhibidores de moléculas pequeñas no específicos of CD39, como controles positivos a 100 μM.

[00419] La expresión de CD39 ha sido detectada en leucocitos humanos con la expresión más alta detectada en los monocitos (*Thromb Res.* 2007;121(3):309-17). A raíz de esta información, fue importante evaluar la capacidad de los anticuerpos anti-CD39 para inhibir la actividad de la ATPasa sobre la superficie celular. Tal como se demuestra en la FIG. 7, los anticuerpos anti-CD39 se unen a células B tanto humanas como de monos Cynomolgus. Es apropiado evaluar la inhibición de la actividad enzimática en los monocitos humanos y de monos Cynomolgus. Los resultados indican que todos los anticuerpos son capaces de inhibir la actividad de la ATPasa de CD39 en monocitos humanos y de monos Cynomolgus con potencias similares.

Ejemplo 12: Los anticuerpos anti-CD39 se unen a TRegs humanas primarias e inhiben la actividad enzimática de CD39

[00420] Las células Treg se aislaron de leukopak de donantes humanos usando el kit II de aislamiento de células T reguladoras $CD4^+CD25^+CD127^{dim}$ (Miltenyi). Las células Treg humanas se incubaron con anticuerpos anti-CD39 diluidos en forma seriada (100nM-0,00064nM) durante 30 minutos a 4 ºC. Las células se lavaron 3 veces en tampón de FACS (PS, 2% FBS, y 2 mM EDTA) y se incubaron con anticuerpo secundario (IgG anti-humana de ratón, Southern Biotech) a 1:100 durante 30 minutos a 4 ºC. Las células se lavaron 2 veces en tampón de FACS, se resuspendieron en tampón de FACS y se analizaron en BD Fortessa.

[00421] Las células Treg humanas $CD4^+CD25^+CD127^{dim}$ se lavaron 3x con tampón Tris. Las células se incubaron con anticuerpos anti-CD39 (100nM-0,00064nM) durante 30 minutos a 37 ºC. A las células se añadieron 50 μM de ATP y los sobrenadantes se recolectaron después de 15 minutos de incubación a 37 ºC. Los sobrenadantes se analizaron para detectar los niveles de fosfato en el kit de ensayo con verde de malaquita (R&D). Se usó palivizumab como un control de isotipo, y se usaron ARL (Tocris) y POM-1 (Alpha Aesar), inhibidores de moléculas pequeñas no específicos de CD39, como controles positivos a 100 μM.

[00422] Se ha demostrado que la CD39 se expresa en células T reguladoras (Treg) humanas y son importantes por su función supresora mediante la hidrólisis de ATP en adenosina inmunosupresora. (*Blood*. 2007 Ago 15;110(4):1225-32, *Cellular & Molecular Immunology* (2017) 14**,** 521–528; doi:10.1038/cmi.2016.30). A fin de determinar si los anticuerpos anti-CD39 eran capaces de inhibir la actividad enzimática de CD39, fue importante evaluar la unión a las células Tregs humanas. Las células Tregs se aislaron de PBMCs humanas y se purificaron, y los anticuerpos se evaluaron para determinar su unión mediante citometría de flujo. El resultado indica que los anticuerpos anti-CD39 se unen a Tregs humanas (FIG. 10). Es de destacar que ambos perfiles MFI máxima alta y MFI baja fueron similares respecto de la tinción de células B humanas (ver la FIG. 8). La capacidad de los anticuerpos para inhibir la actividad de la ATPasa en células Tregs humanas también fue evaluada. Todos los anticuerpos inhiben la actividad enzimática de CD39 en Treg (ver la FIG. 11) igualmente bien independientemente de la tinción a MFI máxima observada.

Ejemplo 13: Los anticuerpos anti-CD39 incrementan la respuesta de las células T CD8$^+$ en un ensayo de respuesta de memoria de CMV

[00423] Se descongelaron las PBMCs congeladas y se resuspendieron en 3x10^6/ml y se cultivaron en presencia de péptidos CMV (Miltenyi, PeptTivator CMV pp65) durante 3 días en medios completos (10% FBS) a 37 ºC. Las células T fueron luego purificadas (STEMCELL, EasyStep) y reposaron durante 24 horas a 37 ºC. Se generaron APCs deplecionar células CD2 positivas (STEMCELL, Easystep) de PBMCs del mismo donante y se plaquearon a 5x10^4/cavidad toda la noche a 37 ºC. Al día siguiente, se agregaron células T en reposo, 5x10^4, a las APCs. Los anticuerpos se agregaron a 25 µg/ml más 100 µM ATP +1 µM EHNA e inhibidor Golgi Plug/Stop® con péptidos CMV y se incubaron a 37 ºC durante 5 horas. Las células T se tiñeron y se analizaron para determinar la producción de IFN gamma intracelular en un citómetro de flujo Fortessa (Becton Dickinson).

[00424] Se ha demostrado que la adenosina inhibe la activación de las células T. (*Int J Oncol*. 2008 Mar; 32(3):527-35). Como enzima limitante de velocidad en la vía ATP/ADP-AMP-adenosina, la inhibición de la CD39 disminuiría los niveles de adenosina inmunosupresora e incrementaría el ATP inmunoactivante, lo que generaría una actividad potenciada de las células T. A fin de evaluar el rol de los anticuerpos anti-CD39 que inhiben la hidrólisis de ATP/ADP-AMP, previniendo la generación de adenosina que podría

provocar una respuesta incrementada de las células T, se usó un ensayo de memoria (*recall*) de CMV. Las PBMCs se cultivaron en presencia de un grupo de péptidos CMV durante 3 días, y luego las células T se purificaron y cultivaron con PBMC autóloga más péptidos CMV y ATP + EHNA. Después de 5 horas, las células T se evaluaron para determinar la producción de IFN gamma. Los resultados indican que algunos de los anticuerpos anti-CD39 pudieron incrementar la actividad de las células T $CD8^+$ en un ensayo de respuestas de memoria de CMV. Esto demuestra que la inhibición de la actividad enzimática de CD39 previene la generación de adenosina y conserva los niveles de ATP, permitiendo una respuesta de células T firme a un complejo péptido:MHC. Asimismo, no todos los anticuerpos que se unen a CD39 e inhiben la actividad enzimática sobre la superficie celular son capaces de incrementar la respuesta de las células T, y la interacción específica del anticuerpo con CD39 es importante.

Ejemplo 14: Evaluación de anticuerpos para determinar la inhibición de la actividad de CD39 en Mel-28 y monocitos humanos

[00425] Se incubaron $3{,}5x10^4$ células MEL-28/cavidad con 100 nM decreciente a 0,32 pM de anticuerpos monoclonales durante 30 minutos. Se agregaron 50 µM ATP y se incubaron durante 15 minutos. Se evaluó el sobrenadante para determinar el fosfato libre (Pi) usando el kit de detección de fosfato con verde de malaquita (R&D Systems cat#DY996). Se usó palivizumab como un control de isotipo, y se usaron ARL (Tocris) y POM-1 (Alpha Aesar) a una concentración de 100 µM como inhibidores de moléculas pequeñas no específicos de CD39 como controles positivos. Los monocitos de monos Cynomolgus se aislaron de la sangre entera de monos Cynomolgus usando el kit de selección NHP CD14+(Miltenyi). Los monocitos a $5x10^4$ células/cavidad se lavaron con tampón Tris y se incubaron tal como se describió más arriba.

[00426] Cuando se compararon los anticuerpos anti-CD39 en cuanto a la inhibición enzimática en ensayos a corto plazo, se observaron diferencias. Algunos pudieron bloquear la liberación de fosfato libre (Pi) medida en el ensayo con verde de malaquita y otros demostraron muy poca actividad. Por ejemplo, BY40v9 y 9-8B tuvieron poco o nada de inhibición enzimática a las concentraciones de 100 nM usando la célula MEL-28 o el monocito humano primario en comparación con otros anticuerpos anti-CD39 (por ejemplo, 29579 y 28347) que pudieron inhibir la actividad de la ATPasa a concentraciones bajas en

el rango nanomolar.

[00427] Se produjo 9-8B tal como se describe en el Documento US 2017/0335007 A1, usando las SEQ ID Nos. 22 y 23, como hIgG4. BY40v9 es una variante del anticuerpo BY40 diseñada, descrita en el Documento WO 2009/095478 A1, SEQ ID Nos. 1 y 5. Tratamos de expresar BY40 tal como se describe como IgG4 humana pero los intentos repetidos fracasaron. Parece que VH tal como se describe en la SEQ NO. 1 carece de varios residuos N-terminales en comparación con VH germinal, por lo que diseñamos los residuos faltantes con la secuencia germinal más próxima de IMGT (http://imgt.org/), generando BY40-v9, que se expresó y, según se determinó, se une específicamente a rhCD39-ECD y ECD celular.

Ejemplo 15: Diseño de quimera y región de unión distinta

(a) ***Ejemplos de anticuerpos que unen ECD de CD39 recombinante soluble y CD39 celular pero no inhiben la actividad de la ATPasa y no compiten con inhibidores celulares por unirse a los inhibidores de ECD***

[00428] Se incubó rhCD39-ECD 0,04-3,3 nM (R&D Systems) con tampón, 50 µg/ml de anticuerpo o 100 µM de POM-1 (Alpha Aesar) durante 1 hr a 37 ºC en tampón de ensayo (25 mM Tris pH 7,5, 5 mM $CaCl_2$) en cuyo momento se añadió ATP (Sigma) a una concentración final de 10 µM, y la reacción se incubó adicionalmente durante 30 min a 37 ºC. La producción del fosfato libre (Pi) se midió posteriormente usando el kit de detección de fosfato con verde de malaquita (R&D Systems).

[00429] Se incubaron las células indicadas en un tampón de ensayo con 10-25 µg/ml de anticuerpo, 100 µM de POM-1 o 100 µM de ARL durante 30 min a 37 ºC 5% CO_2. Se agregó ATP a una concentración final de 50 µM y la incubación continuó durante 15 min. El sobrenadante se evaluó para determinar el fosfato libre (Pi) usando el kit de detección de fosfato con verde de malaquita. Se usa palivizumab como un control de isotipo, y POM-1 y ARL son inhibidores de moléculas pequeñas no específicos de CD39.

[00430] El anticuerpo A1 fue inmovilizado sobre un biosensor de captura de Fc de IgG Anti-Ratón (AMC) (ForteBio). La asociación de hCD39-ECD se monitoreó luego durante 180 segundos vía interferometría de biocapa (BLI, *Bio-Layer Interferometry*) usando el sistema Octet (ForteBio), en cuyo momento el biosensor se sumergió en el anticuerpo

competitivo y se monitoreó durante otros 180 segundos. La asociación del segundo anticuerpo se registró como un cambio ascendente en el patrón de interferencia e indica que los anticuerpos se unen a diferentes epítopos en CD39. Ningún cambio en el patrón de interferencia indicó que A1 bloquea el segundo anticuerpo de unirse a CD39.

[00431] Aunque A1 sí une hECD de CD39 (FIG. 1), no inhibe su actividad de la ATPasa. Si bien A1 sí une CD39 celular (FIG. 2), no inhibe directamente de manera apreciable la actividad de la ATPasa de CD39 que se expresa en OAW42. La captura de hECD de CD39 por A1 bloquea la posterior unión por A1 (FIG. 14A, sensograma, parte inferior derecha), pero no bloquea la unión de anticuerpos inhibidores tales como 27536, 27571, 27579, 27597, o 38347.

[00432] El anticuerpo A1 comercialmente disponible representa un grupo de anticuerpos monoclonales anti-CD39 humana que no inhiben directamente la actividad de la ATPasa de CD39 y no se unen con ninguno de los otros anticuerpos anti-CD39 descritos en la presente. Se descubrieron más de 30 anticuerpos que no inhiben la actividad de la ATPasa de ECD, no inhiben la actividad de la ATPasa de CD39 celular, pero sí compiten con A1 por unirse al ECD. Es posible considerar que estos anticuerpos se unen con anticuerpo A1 anti-hCD39.

(b) Ejemplo de anticuerpos que tienen capacidad limitada para inhibir la actividad de la ATPasa tanto de la CD39 recombinante soluble como de la CD39 celular y se clasifican por separado de otros inhibidores de CD39 celular

[00433] Los métodos son los mismos que los establecidos con anterioridad salvo que, en lugar de A1, el anticuerpo representativo fue inmovilizado usando biosensor de captura de Fc IgG anti-humana (AHC).

[00434] Los anticuerpos anti-hCD39 ejemplificados por 27536 y 28337 representan un grupo de anticuerpos que unen tanto ECD de CD39 soluble como CD39 celular y tienen la capacidad de inhibir su actividad de la ATPasa aunque no compiten con otros inhibidores por la unión de CD39. Ambos anticuerpos 27536 y 28337 son capaces de inhibir la hidrólisis de ATP por hECD de CD39 en comparación con los controles de isotipo o tampón como se demuestra por μM Pi, tal como se describe en la presente (panel izquierdo superior). Los anticuerpos 27536 y 28337 inhiben la hidrólisis de CD39 que se expresa en células MEL-28 y OAW42, tal como se ilustra, en comparación con el control de isotipo. Los anticuerpos

27536 y 28337 representan un grupo de clase distinta de los anticuerpos inhibidores anti-hCD39 puesto que son bloqueados de unir el ECD de CD39 por otro miembro de unión que no bloquea otros anticuerpos inhibidores tales como 27571, 27579, 27597, o 38347 (ver el punto (c) insertado en la parte inferior de la FIG. 14B).

(c) Ejemplo de anticuerpos que inhiben la actividad de la ATPasa del ECD de CD39 recombinante soluble pero no inhiben CD39 celular y se clasifican por separado de otros inhibidores de ECD de CD39

[00435] Los métodos son iguales a los provistos anteriormente, con el agregado del diseño experimental donde la inhibición de 0,37 nM CD39 por 50 µg/ml anticuerpo fue provocada por las concentraciones de ATP de 3-100 µM. Asimismo, se usó una incubación de 18 horas con el anticuerpo o control de isotipo. Por último, se usó una inmersión inicial de 30 segundos adicionales en tampón entre la captura del antígeno y la inmersión en un segundo anticuerpo competitivo durante 300 segundos.

[00436] Los anticuerpos anti-hCD39 ejemplificados por 27549 representan un grupo de anticuerpos que pueden unir ECD y CD39 celular pero que solamente pueden inhibir la actividad de la ATPasa de ECD y no la actividad de la ATPasa de CD39 celular. Como se puede observar en la FIG. 14C (arriba a la izquierda), el anticuerpo 27549 es capaz de inhibir la hidrólisis de ATP por hECD de CD39 en comparación con los controles de isotipo o tampón. También teniendo en cuenta la FIG. 14C (arriba a la derecha), el anticuerpo 27549 es incapaz de inhibir la hidrólisis de CD39 que se expresa en las células MEL-28 en comparación con el control de isotipo. Los anticuerpos 27536 y 28337 representan un grupo de clase distinta de los inhibidores de anticuerpos anti-hCD39 puesto que son bloqueados de unir ECD de CD39 por otro miembro de unión que no bloquea otros anticuerpos inhibidores tales como 27571, 27579, 27597, o 38347 (ver la FIG. 14C, parte inferior).

[00437] El anticuerpo 27549 representa un grupo de anticuerpos humanos anti-CD39 monoclonales que directamente inhiben la actividad de la ATPasa de sol ECD de CD39 pero no inhiben CD39 celular a pesar de poder unirse a la CD39 expresada en las células (Fig 2). No compite con A1 ni con cualquiera de los otros anticuerpos inhibidores anti-CD39 descritos en la presente por unirse al ECD, por lo cual el anticuerpo 27549 representa otra clase (*bin*) de anticuerpos anti-hCD39 (ver la FIG. 14C).

(d) Ejemplo de anticuerpos que inhiben la actividad de la ATPasa de ECD de CD39 y

CD39 celular y se clasifican por separado de otros ECD de CD39 y/o inhibidores celulares

[00438] Los métodos son como se describieron más arriba.

[00439] Los anticuerpos 27571, 27579 y 28347 representan un grupo de anticuerpos anti-CD39 humana que directamente inhiben la actividad de la ATPasa de ECD de CD39 soluble e inhiben CD39 celular pero que no compiten con A1, los inhibidores celulares 27536 o 28337, o el inhibidor de ECD 27549 (FIGS. 14A-C) por unirse al ECD. Los anticuerpos 27571, 27579, y 28347 son capaces de inhibir la hidrólisis de ATP por hECD de CD39 en comparación con los controles de isotipo o tampón (ver la FIG. 14D, izquierda). Los anticuerpos 27571, 27579, y 28347 también inhiben la hidrólisis de CD39 expresada en células MEL-28 en comparación con el control de isotipo (ver la FIG. 14D, derecha). Estos inhibidores celulares representan otra clase de anticuerpos anti-hCD39 (ver la FIG. 14D).

(e) Ejemplos de anticuerpos inhibidores que forman contactos distintos con CD39

[00440] Se generaron quimeras al reemplazar CD39 humana con secuencia de CD39 de ratón en vectores de expresión de mamífero. Las quimeras fueron expresadas en las células de CHO y la capacidad de los anticuerpos anti-CD39 humana de unir las quimeras se evalúo por medio de FACS. Brevemente, las células se lavaron y bloquearon en tampón de FACS (PBS/ 2% de FBS) durante 30 minutos en hielo. Luego se incubaron con 15 µg/ml de anticuerpos anti-CD39 humana diluidos en tampón de FACS x 1h en hielo. Después de 2 lavados, las células se incubaron con anticuerpos Fc anti-humana, anticuerpos Fc anti-ratón, o anticuerpos anti-mCD39 (R&D Systems 495826) marcados con fluorescencia, diluidos en tampón de FACS de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes durante 30 min en hielo. Después de 2 lavados, las células se resuspendieron en tampón de FACS y analizaron en BD Fortessa. Los datos fueron procesados con FlowJo. La unión positiva se puntuó como “sí” y la falta de unión se puntuó como “no”, y los ejemplos de los gráficos de FACS usados para generar esta tabla se encuentran en las Figs. 14.F y 14.G.

[00441] Las quimeras formadas entre CD39 humana y de ratón distinguen regiones críticas para el contacto de anticuerpos que son únicas para los anticuerpos inhibidores tales como 31414, 31895, 31873, 31901, 31905, anticuerpos de referencia tales como BY40v9 y 9-8B, y anticuerpos comerciales tales como A1 y 498403. Las columnas 1 y 3 describen secuencias de CD39 humana que flanquean las secuencias de CD39 de ratón descritas en la columna 2. La columna 4 enuncia la amino secuencia de ratón exacta en la quimera.

[00442] Los anticuerpos descritos hasta aquí tienen reactividad cruzada mínima/nula con CD39 de ratón, que comparte 78% de identidad de secuencia con CD39 humana en el dominio extracelular. Las quimeras fueron formadas por lo tanto entre CD39 humana y de ratón a fin de identificar aquella región o regiones críticas para el reconocimiento y la unión del anticuerpo. A tal fin, se generaron 8 quimeras con los intercambios de secuencia elegidos sobre la base de la diversidad de secuencia entre CD39 humana y de ratón y el potencial para la exposición en superficie sobre la base de las estructuras cristalinas ENTPD1 de rata y ENTPD2 de rata. Por ende, estas 8 quimeras no interrogan de manera abarcadora todos los potenciales residuos de contacto. Todos los anticuerpos evaluados pudieron unir las quimeras #1, 3, 5, 6, 7, y 8, lo que sugiere que estas quimeras mantuvieron la integridad estructural global total. Los anticuerpos A1 y 498403 perdieron la capacidad de unir la quimera #4, lo que indica que los residuos críticos para su contacto con CD39 humana se habían perdido. Los anticuerposA1, 498403, BY40v9 y 9-8B pudieron unir la quimera #2, lo que sugiere que esta quimera mantuvo la integridad estructural global total. Por el contrario, los anticuerpos inhibidores 31414, 31895, 31901, 31905, y 31873 pudieron unir todas las quimeras salvo la quimera #2. Por ende, la quimera #2 perdió los residuos críticos para formar contactos con estos anticuerpos y por lo tanto E143-N158 constituye una parte o todo el epítopo de CD39 humana para estos anticuerpos. De manera notable, estos anticuerpos pertenecen al grupo de la clase ejemplificada por 27571, 27579 y 28347 en la Fig. 14D, es decir, no pertenecen a los grupos de anticuerpos anti-CD39 de la clase representada por los anticuerpos A1, 27536, o 27549.

[00443] Las quimeras fueron generadas por mutagénesis de la quimera #2 o vectores de expresión de hCD39 WT. Los residuos para la mutagénesis se eligieron sobre la base de la divergencia entre CD39 humana y de ratón. Las quimeras fueron expresadas en las células de CHO y la capacidad de los anticuerpos anti-CD39 humana de unir las quimeras se evalúo a través de FACS, tal como se describe en la Fig. 14E, Tabla 2. La unión positiva se puntuó como “Sí” y la falta de unión se puntuó como “No” y los ejemplos de los gráficos de FACS usados para generar esta tabla están en las Figs. 14.F y 14.G.

[00444] Los residuos específicos críticos para el contacto de anticuerpos pueden distinguir los anticuerpos inhibidores 31414, 31418, y 31895 de 31901, 31905, y 31873. Los aminoácidos individuales en la secuencia de ratón de la quimera de humano-ratón #2, cuando se revirtieron nuevamente en el respectivo residuo humano (generando la Quimera #9,10),

restauran la capacidad de los anticuerpos 31895, 31414, 31418 para unirse a CD39 pero no la capacidad de los anticuerpos 31901, 31905, o 31873 para unirse a CD39. La mutación de los residuos individuales en el contexto de CD39 humana de alguna otra manera completo (Quimeras #11,12) no obstaculizó la capacidad de unión de ninguno de los anticuerpos evaluados. La co-mutación de dos residuos humanos con los residuos de ratón cognados (Quimeras #13,14) no obstaculizó la unión por los anticuerpos 31414, 31418 o 31895. En profundo contraste, los anticuerpos 31901, 31905, y 31873 perdieron completamente su capacidad para unir las Quimeras #13 y 14. La capacidad de los anticuerpos indicados para unir una quimera dada fue determinada por FACS. En particular, las FIG. 14F y FIG. 14G muestran los gráficos de FACS representativos usados para poblar esta tabla, y la FIG. 14G muestra la importancia de los residuos de CD39 humana N99, R154, y/o S153 en el reconocimiento por los anticuerpos representados por 31901, 31905, y 31873.

[00445] Tal como se demuestra en la Fig. 14E, Tabla 1, los anticuerpos inhibidores 31414, 31418, 31895, 31901, 31905 y 31873 pueden distinguirse de otros anticuerpos monoclonales anti-CD39 sobre la base de su incapacidad para reconocer la Quimera #2. En la Tabla 2, estos anticuerpos se distinguen en mayor medida por la ganancia o la pérdida de la capacidad para unir mutantes puntuales específicos de hCD39 o Quimera #2. Por lo tanto, estos anticuerpos, si bien unen la misma región general de CD39 humana, forman contactos distintos con diferentes residuos críticos en hCD39. Como estos anticuerpos comparten el requisito en común para los residuos E143-N158, pueden compartir algunos residuos de contacto en común, pero pueden ser diferenciados sobre la base de los puntos de contacto únicos demostrados.

(f) Gráficos de FACS que destacan la importancia del residuo D150 y/o E153 de CD39 humana en el reconocimiento por los anticuerpos representados por 31414, 31418, y 31895 y gráficos de FACS que destacan la importancia de los residuos N99, R154, y/o E153 de CD39 humana en el reconocimiento por los anticuerpos representados por 31901, 31905, y 31873

[00446] Los métodos son como se describieron más arriba para los ejemplos de anticuerpos inhibidores que forman contactos distintos con CD39.

[00447] La capacidad de los anticuerpos indicados para unirse a una quimera dada fue determinada por FACS.

[00448] Si bien todos los anticuerpos 31414, 31418, 31895, 31873, 31901, y 31905 comparten un requisito en común para los residuos E143-N158 de CD39 humana, estos anticuerpos forman contactos críticos diferentes con los residuos dentro y fuera de esta región. Por ende, los anticuerpos, que pertenecen al grupo de la clase representada por los anticuerpos 27571, 27579, y 28347 (FIG. 14.D) pueden ser distinguidos en mayor medida en al menos dos grupos más sobre la base de la sensibilidad por residuos distintos. Existen al menos 5 grupos de las clases: (1) anticuerpos de tipo A1 que compiten entre sí por la unión de ECD aunque no inhiben la actividad de ECD, pero que no compiten con los anticuerpos en de grupos de las clases 2, 3, 4, o 5 por la unión de ECD y forman contactos críticos con N275-I277 como lo evidencia la pérdida de la capacidad de unirse a la Quimera #4; (2) anticuerpos de tipo 27536/28337 que compiten entre sí por la unión de ECD y pueden inhibir la actividad de la ATPasa tanto de ECD de CD39 como de CD39 celular, pero no compiten con los anticuerpos de los grupos de las clases 1, 3, 4 o 5 por la unión de ECD; (3) anticuerpos de tipo 27549 que compiten entre sí por la unión de ECD y pueden inhibir ECD de CD39 pero no CD39 celular, y no compiten con los anticuerpos de los grupos de las clases 1, 2, 4 o 5 por la unión de ECD; (4) anticuerpos de tipo 31414/31418/31895 que forman contactos críticos con E143-N158 en CD39 celular incluyendo (a modo no taxativo) D150 y E153, inhiben la actividad de la ATPasa tanto de ECD de CD39 como de CD39 celular, compiten entre sí por la unión de ECD, pero no compiten con los anticuerpos en las clases 1, 2 o 3 por la unión de ECD; y (5) anticuerpos de tipo 31873/31901/31905 que forman contactos críticos con E143-N158 en CD39 celular incluyendo (a modo no taxativo) E153 y R154, así como también una sensibilidad al residuo N99, inhiben la actividad de la ATPasa tanto de ECD de CD39 como de CD39 celular, compiten entre sí por la unión de ECD, pero no compiten con los anticuerpos de las clases 1, 2, o 3 por la unión de ECD. Por ende, existen anticuerpos anti-CD39 humana que pueden ser distinguidos sobre la base de su afinidad por ECD, afinidad por células, capacidad de inhibir la actividad de la ATPasa de ECD, capacidad de inhibir la actividad de la ATPasa de CD39 celular, y puntos de contacto con CD39. Por ejemplo, 27549 une bien tanto el ECD (FIG. 1) como las células (FIG.2) pero solamente puede inhibir la actividad de la ATPasa de ECD. 27579 une ECD débilmente pero es un potente inhibidor de CD39 celular.

Ejemplo 16: Los anticuerpos anti-CD39 son inhibidores alostéricos reversibles, no competitivos, debido a la supresión V_{max} de V_{max}

[00449] Los anticuerpos anti-CD39 o anticuerpos de control de isotipo (concentración final 100 nM) se incubaron con células MEL-28 (35.000 células MEL-28/cavidad) que expresan CD39 humana en forma endógena a 37 ºC durante 20 minutos en presencia de reactivos EnzChek (PNP & MESG). Inmediatamente después de la adición de ATP (concentraciones finales en el rango de 0-450 mM), la tasa de hidrólisis de ATP en fosfato libre (Pi) por CD39 se monitoreó en el tiempo a Abs360nm usando lector de placas SpectraMax i3x. La velocidad enzimática inicial, ν0, se determinó a partir de la curva de región lineal de Pi vs. tiempo para cada concentración de ATP. El gráfico ν0 vs. [ATP] se ajustó a la curva usando regresión no lineal del modelo cinético de Michaelis-Menten.

[00450] La tasa de hidrólisis de ATP por CD39 que se expresa en células MEL-28 puede ser reducida de manera marcada por los anticuerpos anti-CD39 (ver la FIG. 15). La tasa de hidrólisis de ATP en presencia de los anticuerpos anti-CD39 abarca desde 1,2 hasta 2,7 mM Pi por minuto, que es mucho menos que la tasa de hidrólisis de ATP observada en presencia de un anticuerpo de control de isotipo (7,7 mM Pi por minuto) y similar en magnitud al inhibidor pan ATPasa ARL (1,2 mM Pi por minuto).

[00451] El gráfico de velocidad inicial versus la concentración de ATP para múltiples concentraciones del anticuerpo anti-CD39 29872 indica que el mecanismo de inhibición de este anticuerpo IgG no es competitivo (ver la FIG. 16 A.). La reducción en la velocidad inicial es constante para concentraciones de ATP por encima de 100 mM (100, 200, 300 y 500 mM) en presencia de 29872 a 5 mM. 29872 podría ser un inhibidor no competitivo, un inhibidor anti-competitivo, o un inhibidor mixto de CD39 (que tienen propiedades de inhibición tanto competitiva como no competitiva). La forma Fab monovalente de anticuerpo anti-CD39 29872 mostró un perfil de inhibición muy similar (ver la FIG. 16 B.), lo que indica que la actividad de inhibición de CD39 de 29872 no depende de la estructura bivalente de la IgG y las potenciales propiedades que podrían resultar de la bivalencia de IgG tal como el entrecruzamiento de CD39.

[00452] Muchos de los otros anticuerpos anti-CD39 evaluados en este ensayo mostraron un perfil similar para la inhibición enzimática de CD39 (datos no ilustrados), lo que indica que también pueden ser inhibidores no competitivos, inhibidores anti-competitivos, o inhibidores mixtos de CD39. El mecanismo de inhibición enzimática de estos anticuerpos sugiere que retienen su completa inhibición de la inhibición enzimática de

CD39 a altas concentraciones de ATP. Los anticuerpos anti-CD39 parecen ser inhibidores reversibles.

Ejemplo 17: Los anticuerpos anti-CD39 pueden inducir la internalización de CD39 en monocitos de monos Cynomolgus

[00453] Se inyectaron anticuerpos anti-CD39 en monos Cynomolgus para evaluar su capacidad para regular por descenso la CD39 sobre la superficie celular de los monocitos de monos Cynomolgus. La internalización de la CD39 fue evaluada por FACS de muestras de sangre entera recolectadas antes de la dosis, y el Día 1, Día 7, y Día 14 después del tratamiento con anticuerpos. El anticuerpo anti-CD39-PE no competitivo (clon A1) se usó para medir los niveles de CD39 en monocitos CD14+ separados en portales (*gates*). Los datos se ilustran como MFI de A1-PE en monocitos de monos Cynomolgus separados en portales en la FIG. 17.

[00454] Se inyectaron los monos Cynomolgus con anticuerpos anti-CD39 a 10 mg/kg. Las muestras de sangre se recolectaron antes de la inyección y el Día 1, Día 7, y Día 14 después del tratamiento. Para cada punto temporal de medición, se incubaron 50 uL de sangre entera de mono Cynomolgus con 30 uL de tampón de tinción (PBS, 2% FBS, 2mM EDTA, 3% suero de ratón, 5% suero de cabra) que contenía anticuerpos CD14 y CD20 (eBioscience) y un reactivo de bloqueo de Fc (BD) durante 30 minutos a 4 ºC. Se agregó anticuerpo CD39 (clon eBioA1, eBioscience) a la muestra, y se incubó durante 40 minutos adicionales a 4 ºC. Después de la incubación, las muestras se trataron con tampón de lisis ACK (ThermoFisher) durante 10 minutos a temperatura ambiente para lisar los glóbulos rojos. Las muestras se lavaron varias veces con tampón de tinción y se fijaron con 1% PFA (Sigma) antes de la adquisición sobre un citómetro de flujo BD Fortessa X-20. La expresión del receptor de CD39 total sobre monocitos CD14 positivos fue determinada por intensidad de fluorescencia media.

[00455] La CD39 fue altamente expresada en monocitos de monos Cynomolgus antes del tratamiento con anticuerpos en todas las muestras de sangre evaluadas (pre-dosis). Los anticuerpos anti-CD39 evaluados *in vivo* tuvieron distintos perfiles de internalización, donde el tratamiento con anticuerpos 1 generó la regulación por descenso de CD39 sobre la superficie celular de los monocitos y el tratamiento con anticuerpos 2 no tuvo ningún efecto sobre los niveles de CD39 totales. La disminución aparente de los niveles de CD39 después

del tratamiento con anticuerpos 1 no se debió a que el anticuerpo A1 compitió con el anticuerpo 1 por la unión a CD39 ya que los epítopos para A1 y anticuerpo 1 difieren entre sí.

Ejemplo 18: El anticuerpo anti-CD39 incrementa la célula T $CD4^+$ y $CD8^+$ humana estimulada en presencia de ATP exógeno

[00456] Las PBMCs anti-CD3 + anti-CD28 estimuladas fueron tratadas con anticuerpo anti-CD39 31895 o control de isotipo en presencia de 50 μM ATP durante 96 horas. La proliferación de células T $CD4^+$ y $CD8^+$ fue medida por Cell Trace® Violet mediante citometría de flujo.

[00457] La FIG. 19 muestra que el anticuerpo anti-CD39 incrementa la proliferación de célula T $CD4^+$ y $CD8^+$ T humana estimulada en presencia de ATP exógeno. El lado izquierdo muestra las células T $CD8^+$, donde el eje x muestra el anticuerpo (nM) y el eje y muestra el % de proliferación de células T $CD8^+$. El lado derecho muestra las células T $CD4^+$, donde el eje x muestra el anticuerpo (nM) y el eje y muestra el % de proliferación de células T $CD4^+$. El cuadro insertado a la derecha muestra los símbolos para los respectivos anticuerpos y controles.

Ejemplo 19: El anticuerpo anti-CD39 incrementa la secreción de PBMC estimulada de INF-γ, TNF-α y IL-2.

[00458] Se trataron PBMCs humanas con anti-CD3 + anti-CD28 y se incubaron con anticuerpo anti-CD39 31895 o control de isotipo en presencia (B) o ausencia (A) de ATP exógeno (50 μM). Los sobrenadantes fueron cosechados después de 96 horas y las citoquinas se midieron usando un kit de citoquinas humanas Meso Scale Discovery.

[00459] La FIG. 20 muestra que el anticuerpo anti-CD39 31895 incrementa la secreción de citoquinas por PBMCs activadas con anti-CD3 + anti-CD28 en ausencia (A) o presencia (B) de ATP exógeno en una forma dependiente de la dosis. La fila superior muestra los resultados con ATP exógeno agregado y la fila inferior muestra los resultados sin ATP exógeno agregado. El eje x muestra el anticuerpo (nM) y el eje y muestra la secreción de INF-γ, TNF-α y IL-2, respectivamente.

Ejemplo 20: El anticuerpo anti-CD39 incrementa la secreción de PBMC estimulada de INF-γ, TNF-α, IL-2 y IL-1β.

[00460] Se estimularon PBMCs humanas con anti-CD3 + anti-CD28 y se incubaron con anticuerpos anti-CD39 31895, HAO-391 (Ver la SEQ ID 10/SEQ ID 11 del Documento WO 2017/089334), HAO mAb4 (Ver la SEQ ID 12/ SEQ ID 13 del Documento WO2017157948) o control de isotipo a una concentración fija de 50 μg/ml en presencia de ATP. Los sobrenadantes se cosecharon después de 96 horas y se analizaron mediante el kit de citoquinas humanas Meso Scale Discovery.

[00461] La FIG. 21 muestra que el anticuerpo anti-CD39 31895 incrementó la liberación de citoquinas mediante las PBMCs activadas a un grado superior en comparación con los anticuerpos anti-CD39 HAO-391 (VL SEQ ID No. 10; VH SEQ ID No. 11 del Documento WO 2017/089334) y HAO mAb4 (VL SEQ ID No. 12; VH SEQ ID No. 13 del Documento WO2017157948). El eje x indica el anticuerpo y/o las condiciones, y el eje y muestra INF-γ, TNF-α, IL-2 y IL-1β, respectivamente.

Ejemplo 21: El anticuerpo anti-CD39 31895 incrementa la acumulación de ATP extracelular y reduce la generación de adenosina por las células $CD39^+CD73^+$ SK-MEL-28

[00462] Se trataron células SK MEL-28 con anticuerpo 31895, control de isotipo, o inhibidores de moléculas pequeñas (EHNA, ARL, o POM-1) durante 1 hora y se agregó 50 μM ATP durante 15 min antes de cosechar los sobrenadantes. Los sobrenadantes se analizaron en cuanto a los niveles de ATP usando Kit AmpGlo (A) y los niveles de adenosina usando análisis LC/MS (B). Los % de niveles de adenosina fueron normalizados al control de isotipo (100%) y células SK-MEL-28 CD39 KO (0%).

[00463] Los resultados se ilustran en la FIG. 22. El gráfico de la izquierda muestra la acumulación de ATP y el gráfico de la derecha muestra la generación de adenosina (LC/MC). El eje x para cada gráfico muestra las condiciones. El eje y para el gráfico de la izquierda muestra ATP (μM) y el eje y para el gráfico de la derecha muestra % de niveles de adenosina.

Ejemplo S: Secuencias

[00464] La Tabla S provee las secuencias enunciadas en la presente.

Tabla S Secuencias.

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
1	CDR-H1	Chothia	GYTFTSY
2	CDR-H1	Chothia	GYTFKSY
3	CDR-H1	Chothia	GYIFKSY
4	CDR-H1	Chothia	GYTFQSY
5	CDR-H1	Chothia	GYTFFSY
6	CDR-H1	Chothia	GYTFVSY
7	CDR-H1	Chothia	GGTFSSLAIS
8	CDR-H1	Chothia	GGTFSKLAIS
9	CDR-H1	Chothia	GGTFSHT
10	CDR-H1	Chothia	GGTFSSL
11	CDR-H1	Chothia	GGTFSLL
12	CDR-H1	Chothia	GGTFQSL
13	CDR-H1	Chothia	GGTFPSN
14	CDR-H1	Chothia	GGTFSAM
15	CDR-H1	Chothia	GGTFASL
16	CDR-H1	Chothia	GGTFSWL
17	CDR-H1	Chothia	GGTFSSY
18	CDR-H1	Chothia	GGTFGSY
19	CDR-H1	Chothia	GGTFSKY
20	CDR-H1	Chothia	GGTFGRY
21	CDR-H1	Chothia	GGTFESY
22	CDR-H1	Chothia	GGTFSNY
23	CDR-H1	Chothia	GGAFSSY

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
24	CDR-H1	Chothia	GFTFSSY
25	CDR-H1	Kabat	SYYMH
26	CDR-H1	Kabat	SYEMH
27	CDR-H1	Kabat	SYQMH
28	CDR-H1	Kabat	SYYMY
29	CDR-H1	Kabat	SYFMH
30	CDR-H1	Kabat	SLAIS
31	CDR-H1	Kabat	KLAIS
32	CDR-H1	Kabat	HTAIS
33	CDR-H1	Kabat	SLPIS
34	CDR-H1	Kabat	LLAIS
35	CDR-H1	Kabat	SNAIS
36	CDR-H1	Kabat	AMAIS
37	CDR-H1	Kabat	WLAIS
38	CDR-H1	Kabat	SYAIS
39	CDR-H1	Kabat	SYGIS
40	CDR-H1	Kabat	KYGIS
41	CDR-H1	Kabat	NYAIS
42	CDR-H1	Kabat	SYATS
43	CDR-H1	Kabat	SYAIG
44	CDR-H1	Kabat	SYSMN
45	CDR-H1	Kabat	SYGMN
46	CDR-H2	Chothia	NPSGGST
47	CDR-H2	Chothia	NPSVGS

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
48	CDR-H2	Chothia	NPSGGS
49	CDR-H2	Chothia	NPLGGG
50	CDR-H2	Chothia	NPRGGS
51	CDR-H2	Chothia	IPIFGT
52	CDR-H2	Chothia	GFGT
53	CDR-H2	Chothia	LPIGGT
54	CDR-H2	Chothia	LPIAGT
55	CDR-H2	Chothia	LPIFGE
56	CDR-H2	Chothia	IPRGGT
57	CDR-H2	Chothia	IPEFGI
58	CDR-H2	Chothia	IPSIGT
59	CDR-H2	Chothia	IPISGT
60	CDR-H2	Chothia	IPTFGT
61	CDR-H2	Chothia	SSSSSY
62	CDR-H2	Chothia	WYDGSN
63	CDR-H2	Kabat	VINPSGGSTSYAQKFQG
64	CDR-H2	Kabat	RINPSVGSTWYAQKFQG
65	CDR-H2	Kabat	RINPSGGSTWYAQKFQG
66	CDR-H2	Kabat	KINPSGGSTWYAQKFQG
67	CDR-H2	Kabat	VINPLGGGTSYAQKFQG
68	CDR-H2	Kabat	SINPRGGSTSYAQKFQG
69	CDR-H2	Kabat	GIIPIFGTANYAQKFQG
70	CDR-H2	Kabat	GI--GFGTANYAQKFQG
71	CDR-H2	Kabat	GILPIGGTANYAQKFQG

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
72	CDR-H2	Kabat	GILPIAGTANYAQKFQG
73	CDR-H2	Kabat	GILPIFGEANYAQKFQG
74	CDR-H2	Kabat	GIIPRGGTANYAQKFQG
75	CDR-H2	Kabat	SIIPIFGTANYAQKFRG
76	CDR-H2	Kabat	SIIPEFGIANYAQKFQG
77	CDR-H2	Kabat	SIIPIFGTANYAQKFQG
78	CDR-H2	Kabat	GIIPISGTANYAQEFQG
79	CDR-H2	Kabat	GIIPTFGTANYAQKFQG
80	CDR-H2	Kabat	SISSSSSYIYYADSVKG
81	CDR-H2	Kabat	VIWYDGSNKYYADSVKG
82	CDR-H3		GKREGGTEYLRH
83	CDR-H3		GKREGGTEYLRK
84	CDR-H3		GKREGGTEYLRS
85	CDR-H3		GKREGGTEYLRN
86	CDR-H3		GKREGGTEYLRV
87	CDR-H3		GGAKYASTYGMDV
88	CDR-H3		GGAKYASTHGMDV
89	CDR-H3		GGAKYASQLGMDV

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
90	CDR-H3		GGAKYASKWGMDV
91	CDR-H3		GGAKYAVGYGMDV
92	CDR-H3		GGAKYAGRYGMDV
93	CDR-H3		GGAKYARTYGMDV
94	CDR-H3		ESGGYRDHRLDV
95	CDR-H3		ESGTYRDHRLDV
96	CDR-H3		ESGGYRDHRLGV
97	CDR-H3		DFTDYSSGYSSGWTY
98	CDR-H3		DTLYSSGAYYGYNV
99	CDR-H3		AKRGYDSYGGVYFDY
100	CDR-H3		GPTVTATTSIGTHNWFDP
101	CDR-H3		EGRGYDSSRYYKFWFDPWGQGTLVTVSS
102	CDR-H3		DGGGYRHHYFDL
103	CDR-H3		ESGGYRDHKLDV
104	CDR-H3		DGGGYQHHYFDL
105	CDR-H3		DSGYHRHYSDY

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
106	CDR-H3		DPLGIRKHWFDP
107	CDR-H3		DTPRWRYHYFDY
108	CDR-H3		ERRGSLALGMDV
109	CDR-H3		DLGGYSYGEPYYYYYGMDV
110	CDR-L1		RASQSVSSSYLA
111	CDR-L1		RASQSVASSYLA
112	CDR-L1		EASQSVSYSYLA
113	CDR-L1		KASESVSSSYLA
114	CDR-L1		RASQYVSSSYLA
115	CDR-L1		KSSQSVLFSSNNKNYLA
116	CDR-L1		KSSRSVLFSSNNKNYLA
117	CDR-L1		KSSKSVLYSNNNKNYLA
118	CDR-L1		RASQSVGSNLA
119	CDR-L1		KSSQSVLYSSNNKNYLA
120	CDR-L1		QASQDISNYLN
121	CDR-L1		RASQSVSSYLA

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
122	CDR-L1		RASQSVSRYLA
123	CDR-L1		RASQSISSWLA
124	CDR-L1		RASQSVSSDYLA
125	CDR-L2		GASSRAT
126	CDR-L2		GASNRHT
127	CDR-L2		YASSRAY
128	CDR-L2		GASSRAN
129	CDR-L2		YASSRAT
130	CDR-L2		YASNRAT
131	CDR-L2		WASTRES
132	CDR-L2		WASSRES
133	CDR-L2		WASTRQS
134	CDR-L2		WASTRAS
135	CDR-L2		GASTRAT
136	CDR-L2		GASTRAS
137	CDR-L2		DASNLET

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
138	CDR-L2		DASNRAT
139	CDR-L2		DASKRAT
140	CDR-L2		KASSLES
141	CDR-L3		QQYHSYIT
142	CDR-L3		QQYHNAIT
143	CDR-L3		QQYYFYIT
144	CDR-L3		QQYHSALT
145	CDR-L3		QQYHGGIT
146	CDR-L3		QQYHRRIT
147	CDR-L3		QQYHSGIT
148	CDR-L3		QQYYLYPLT
149	CDR-L3		QQYWTYPLT
150	CDR-L3		QQYLLYPLT
151	CDR-L3		QQYLIWPLT
152	CDR-L3		QQYLLWPLT
153	CDR-L3		QQFYFFPPT

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
154	CDR-L3		QQAYTFPPT
155	CDR-L3		QQYYIFPPT
156	CDR-L3		QQRNFYPPT
157	CDR-L3		QQFVLWPRT
158	CDR-L3		QQHVNFPLT
159	CDR-L3		QQSVFWPIT
160	CDR-L3		QQLTKWPLT
161	CDR-L3		QQDVLWPLT
162	CDR-L3		QQYGLFPIT
163	CDR-L3		QQHTVWPIT
164	CDR-L3		QQVLNYPLT
165	CDR-L3		QQSYFLPPT
166	CDR-L3		QQAHSSPYT
167	Líder para scFV, scFv-Fc	Líder	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMA
168	Conectora para scFV, scFV-FC	Conectora	GGGGSGGGGSGGGGS

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
169	Marcador C-terminal para scFV, scFV-FC	Marcador C-terminal	GPGGQHHHHHH
170	Marcador C-terminal para scFv, scFV-FC	Marcador C-terminal	PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
171	scFv	29872	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAQVQLVQS GAEVKEPGASVKVSCKAPGYTFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGVINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARGKREGGTEYLRHWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYHSYITFGGGTKVEIKGPGGQ HHHHHH
172	scFv	31895	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKASGYTFKSYEMHW VRQAPGQGLEWMGRINPSVGSTWYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARGKREGGTEYLRKWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVASSYLAWYQQKPGQAPRLLI YGASNRHTGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYHNAITFGGGTKVEIK GPGGQHHHHHH
173	scFv	31414	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKASGYTFKSYEMHW VRQAPGQGLEWMGRINPSVGSTWYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARGKREGGTEYLRNWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYHSYITFGGGTKVEIKGPGGQ HHHHHH

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
174	scFv	31905	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFPSNAISWV RQAPGQGLEWMGGIGFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG GAKYARTYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSKSVLYSNNNKNYLAWYQQKPGQPP KLLIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQYLLYPLTFGGGTKVEI KGPGGQHHHHHH
175	scFv-Fc	29872	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAQVQLVQS GAEVKEPGASVKVSCKAPGYTFTSYYMHW VRQAPGQGLEWMGVINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARGKREGGTEYLRHWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYHSYITFGGGTKVEIKPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
176	scFv-Fc	31895	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKASGYTFKSYEMHW VRQAPGQGLEWMGRINPSVGSTWYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARGKREGGTEYLRKWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVASSYLAWYQQKPGQAPRLLI YGASNRHTGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYHNAITFGGGTKVEIKPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
177	scFv-Fc	31414	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKASGYTFKSYEMHW VRQAPGQGLEWMGRINPSVGSTWYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARGKREGGTEYLRNWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYHSYITFGGGTKVEIKPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
178	scFv-Fc	31905	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFPSNAISWV RQAPGQGLEWMGGIGFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG GAKYARTYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSKSVLYSNNNKNYLAWYQQKPGQPP KLLIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQYLLYPLTFGGGTKVEI KPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
179	VH	27579	QVQLVQSGAEVKEPGASVKVSCKAPGYTFT SYYMHWVRQAPGQGLEWMGVINPSGGSTS YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGKREGGTEYLRHWGQGTLVT VSS
180	VH	31895	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF KSYEMHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGST WYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGKREGGTEYLRKWGQGTLV TVSS

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
181	VH	31415	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYQMHWVRQAPGQGLEWMGRINPSGGST WYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGKREGGTEYLRSWGQGTLV TVSS
182	VH	31414	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF KSYEMHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGST WYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGKREGGTEYLRNWGQGTLV TVSS
183	VH	31891	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFK SYEMHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGSTW YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGKREGGTEYLRVWGQGTLVT VSS
184	VH	29871	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF QSYYMHWVRQAPGQGLEWMGKINPSGGST WYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGKREGGTEYLRHWGQGTLV TVSS
185	VH	31418	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF KSYEMHWVRQAPGQGLEWMGRINPSGGST WYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGKREGGTEYLRHWGQGTLV TVSS
186	VH	31431	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYQMHWVRQAPGQGLEWMGRINPSGGST WYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGKREGGTEYLRHWGQGTLV TVSS
187	VH	31421	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFF SYYMYWVRQAPGQGLEWMGVINPLGGGTS YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGKREGGTEYLRHWGQGTLVT VSS

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
188	VH	31429	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF VSYFMHWVRQAPGQGLEWMGSINPRGGST SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGKREGGTEYLRHWGQGTLV TVSS
189	VH	29872	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF KSYEMHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGST WYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGKREGGTEYLRHWGQGTLV TVSS
190	VH	28347	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SLAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTNTAYMELSSLRSEDTA VYYCARGGAKYASTYGMDVWGQGTTVTV SS
191	VH	31896	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS KLAISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYA QKFQGRVTITADESASTAYMELSSLRSEDTA VYYCARGGAKYASTHGMDVWGQGTTVTV SS
192	VH	31432	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS HTAISWVRQAPGQGLEWMGGILPIGGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARGGAKYASQLGMDVWGQGTTVT VSS
193	VH	31915	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SLPISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARGGAKYASKWGMDVWGQGTTVTVS S
194	VH	31436	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS LLAISWVRQAPGQGLEWMGGILPIAGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARGGAKYAVGYGMDVWGQGTTVT VSS

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
195	VH	31437	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTF QSLAISWVRQAPGQGLEWMGGILPIGGTAN YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGAKYAGRYGMDVWGQGTTV TVSS
196	VH	31905	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFP SNAISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARGGAKYARTYGMDVWGQGTTVTV SS
197	VH	31901	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SLPISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARGGAKYAGRYGMDVWGQGTTVTVS S
198	VH	29852	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS AMAISWVRQAPGQGLEWMGGILPIAGTAN YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGAKYASTYGMDVWGQGTTV TVSS
199	VH	29851	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFA SLAISWVRQAPGQGLEWMGGILPIFGEANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARGGAKYASTYGMDVWGQGTTVT VSS
200	VH	29857	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS WLAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPRGGTAN YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGAKYASTYGMDVWGQGTTV TVSS
201	VH	27571	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKASCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYA QKFRGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTA VYYCARESGGYRDHRLDVWGQGTMVTVSS
202	VH	31861	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFG SYGISWVRQAPGQGLEWMGSIIPEFGIANYA

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
			QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARESGTYRDHRLDVWGQGTMVTVSS
203	VH	31873	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS KYGISWVRQAPGQGLEWMGSIIPEFGIANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARESGGYRDHRLGVWGQGTMVTVSS
204	VH	31393	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFE SYGISWVRQAPGQGLEWMGSIIPEFGIANYA QKFQGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTA VYYCARESGGYRDHRLDVWGQGTMVTVSS
205	VH	27534	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARDFTDYSSGYSSGWTYWGQGTLVT VSS
206	VH	27536	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS NYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARDTLYSSGAYYGYNVWGQGTMV TVSS
207	VH	27588	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS NYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARAKRGYDSYGGVYFDYWGQGTL VTVSS
208	VH	27590	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS NYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARGPTVTATTSIGTHNWFDPWGQG TLVTVSS
209	VH	27597	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAREGRGYDSSRYYKFWFDPWGQGTL VTVSS

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
210	VH	27575	QVQLVQSGAEVKEPGSSVKVSCKASGGTFS SYATSWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGTANY AQEFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARDGGGYRHHYFDLWGRGTLVTVS S
211	VH	27568	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVPCKASGGTFS SYAISWVRQAPEQGLEWMGSIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAGESGGYRDHKLDVWGQGTVVTVSS
212	VH	27577	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGAFS SYAIGWVRQAPGQGLEWMGGIIPTFGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARDGGGYQHHYFDLWGRGTLVTVS S
213	VH	27587	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARESGGYRDHKLDVWGQGTMVTVSS
214	VH	27589	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARDSGYHRHYSDYWGQGTLVTVSS
215	VH	27596	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARDPLGIRKHWFDPWGQGTLVTVSS
216	VH	27535	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARDTPRWRYHYFDYWGQGTLVTVSS
217	VH	27550	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSS YSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYA DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARERRGSLALGMDVWGQGTLVTVS S

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
218	VH	27549	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS YGMNWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDLGGYSYGEPYYYYYGMDV WGQGTTVTVSS
219	VL	27579	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHS YITFGGGTKVEIK
220	VL	31895	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYH NAITFGGGTKVEIK
221	VL	31891	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYYASSRAYGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYH NAITFGGGTKVEIK
222	VL	31418	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYF YITFGGGTKVEIK
223	VL	31430	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEASQSVSYS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRANGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYH SALTFGGGTKVEIK
224	VL	31431	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYH GGITFGGGTKVEIK
225	VL	31421	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKASESVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYYASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHR RITFGGGTKVEIK
226	VL	31429	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQYVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYYASNRATGIPDR

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
			FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYH SGITFGGGTKVEIK
227	VL	28347	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFS SNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQYYLYPLTFGGGTKVEIK
228	VL	31896	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSRSVLFS SNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQYWTYPLTFGGGTKVEIK
229	VL	31915	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFS SNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASSRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQYWTYPLTFGGGTKVEIK
230	VL	31905	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSKSVLY SNNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTR QSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQQYLLYPLTFGGGTKVEIK
231	VL	31901	GIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFS SNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRAS GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQYYLYPLTFGGGTKVEIK
232	VL	27571	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYLI WPLTFGGGTKVEIK
233	VL	31861	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYLL WPLTFGGGTKVEIK
234	VL	31873	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYLL WPLTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
235	VL	28337	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFS SNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQFYFYPPTFGGGTKVEIK
236	VL	27536	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLY SSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY YCQQAYTFPPTFGGGTKVEIK
237	VL	27588	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNY LNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYIF PPTFGGGTKVEIK
238	VL	27590	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRNFY PPTFGGGTKVEIK
239	VL	27597	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFVLW PRTFGGGTKVEIK
240	VL	27575	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHVNF PLTFGGGTKVEIK
241	VL	27568	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSVFW PITFGGGTKVEIK
242	VL	27577	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQLTK WPLTFGGGTKVEIK
243	VL	27587	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDVLW PLTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
244	VL	27589	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSW LAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYGLF PITFGGGTKVEIK
245	VL	27596	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHTVW PITFGGGTKVEIK
246	VL	27535	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVLNY PLTFGGGTKVEIK
247	VL	27550	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNY LNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQSYFL PPTFGGGTKVEIK
248	VL	27549	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSD YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAHS SPYTFGGGTKVEIK
249		hCD39	MEDTKESNVKTFCSKNILAILGFSSIIAVIALL AVGLTQNKALPENVKYGIVLDAGSSHTSLYI YKWPAEKENDTGVVHQVEECRVKGPGISKF VQKVNEIGIYLTDCMERAREVIPRSQHQETP VYLGATAGMRLLRMESEELADRVLDVVER SLSNYPFDFQGARIITGQEEGAYGWITINYLL GKFSQKTRWFSIVPYETNNQETFGALDLGG ASTQVTFVPQNQTIESPDNALQFRLYGKDY NVYTHSFLCYGKDQALWQKLAKDIQVASN EILRDPCFHPGYKKVVNVSDLYKTPCTKRFE MTLPFQQFEIQGIGNYQQCHQSILELFNTSYC PYSQCAFNGIFLPPLQGDFGAFSAFYFVMKF LNLTSEKVSQEKVTEMMKKFCAQPWEEIKT SYAGVKEKYLSEYCFSGTYILSLLLQGYHFT ADSWEHIHFIGKIQGSDAGWTLGYMLNLTN MIPAEQPLSTPLSHSTYVFLMVLFSLVLFTV AIIGLLIFHKPSYFWKDMV
250		mCD39	MEDIKDSKVKRFCSKNILIILGFTSILAVIALI AVGLTQNKPLPENVKYGIVLDAGSSHTNLYI YKWPAEKENDTGVVQQLEECQVKGPGISK YAQKTDEIGAYLAECMELSTELIPTSKHHQT

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
			PVYLGATAGMRLLRMESEQSADEVLAAVST SLKSYPFDFQGAKIITGQEEGAYGWITINYLL GRFTQEQSWLSLISDSQKQETFGALDLGGAS TQITFVPQNSTIESPENSLQFRLYGEDYTVYT HSFLCYGKDQALWQKLAKDIQVSSGGVLK DPCFNPGYEKVVNVSELYGTPCTKRFEKKL PFDQFRIQGTGDYEQCHQSILELFNNSHCPY SQCAFNGVFLPPLHGSFGAFSAFYFVMDFFK KVAKNSVISQEKMTEITKNFCSKSWEETKTS YPSVKEKYLSEYCFSGAYILSLLQGYNFTDS SWEQIHFMGKIKDSNAGWTLGYMLNLTNM IPAEQPLSPPLPHSTYIGLMVLFSLLLVAVAIT GLFIYSKPSYFWKEAV
251		Macaca fascicularis cCD39	MLFDSILSTVGLSKLVSVVSSPAAALSKSNV KTFCSKNILAILGFSSIIAVIALLAVGLTQNKA LPENIKYGIVLDAGSSHTSLYIYKWPAEKEN DTGVVHQVEECRVKGPGISKYVQKVNEIGI YLTDCMERAREVIPRSQHQETPVYLGATAG MRLLRMESEELADRVLDVVERSLSNYPFDF QGARIITGQEEGAYGWITINYLLGKFSQKTR WFSIVPYETNNQETFGALDLGGASTQITFVP QNQTTESPDNALQFRLYGKDYNVYTHSFLC YGKDQALWQKLAKDIQVASNEILRDPCFHP GYKKVVNVSDLYKTPCTKRFEMTLPFQQFE IQGIGNYQQCHQSVLELFNTSYCPYSQCAFN GIFLPPLQGDFGAFSAFYFVMNFLNLTSEKV SQEKVTEMMKKFCSQPWEEIKTSYAGVKEK YLSEYCFSGTYILSLLLQGYHFTADSWEHIH FIGKIQGSDAGWTLGYMLNLTNMIPAEQPLS TPLSHSTYVFLMVLFSLVLVIVAIIGLLIFHKP SYFWKDMV
252		hECD de CD39	TQNKALPENVKYGIVLDAGSSHTSLYIYKW PAEKENDTGVVHQVEECRVKGPGISKFVQK VNEIGIYLTDCMERAREVIPRSQHQETPVYL GATAGMRLLRMESEELADRVLDVVERSLSN YPFDFQGARIITGQEEGAYGWITINYLLGKFS QKTRWFSIVPYETNNQETFGALDLGGASTQ VTFVPQNQTIESPDNALQFRLYGKDYNVYT HSFLCYGKDQALWQKLAKDIQVASNEILRD PCFHPGYKKVVNVSDLYKTPCTKRFEMTLP FQQFEIQGIGNYQQCHQSILELFNTSYCPYSQ CAFNGIFLPPLQGDFGAFSAFYFVMKFLNLT

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
			SEKVSQEKVTEMMKKFCAQPWEEIKTSYAG VKEKYLSEYCFSGTYILSLLLQGYHFTADSW EHIHFIGKIQGSDAGWTLGYMLNLTNMIPAE QPLSTPLSHSTYVFLMVLFSLVLFTVAIIGLLI FHKPSYFWKDMV
253		mECD de CD39	TQNKPLPENVKYGIVLDAGSSHTNLYIYKW PAEKENDTGVVQQLEECQVKGPGISKYAQK TDEIGAYLAECMELSTELIPTSKHHQTPVYL GATAGMRLLRMESEQSADEVLAAVSTSLKS YPFDFQGAKIITGQEEGAYGWITINYLLGRF TQEQSWLSLISDSQKQETFGALDLGGASTQI TFVPQNSTIESPENSLQFRLYGEDYTVYTHSF LCYGKDQALWQKLAKDIQVSSGGVLKDPC FNPGYEKVVNVSELYGTPCTKRFEKKLPFD QFRIQGTGDYEQCHQSILELFNNSHCPYSQC AFNGVFLPPLHGSFGAFSAFYFVMDFFKKV AKNSVISQEKMTEITKNFCSKSWEETKTSYP SVKEKYLSEYCFSGAYILSLLQGYNFTDSSW EQIHFMGKIKDSNAGWTLGYMLNLTNMIPA EQPLSPPLPHSTYIGLMVLFSLLLVAVAITGL FIYSKPSYFWKEAV
254		cECD de CD39	TQNKALPENIKYGIVLDAGSSHTSLYIYKWP AEKENDTGVVHQVEECRVKGPGISKYVQK VNEIGIYLTDCMERAREVIPRSQHQETPVYL GATAGMRLLRMESEELADRVLDVVERSLSN YPFDFQGARIITGQEEGAYGWITINYLLGKFS QKTRWFSIVPYETNNQETFGALDLGGASTQI TFVPQNQTTESPDNALQFRLYGKDYNVYTH SFLCYGKDQALWQKLAKDIQVASNEILRDP CFHPGYKKVVNVSDLYKTPCTKRFEMTLPF QQFEIQGIGNYQQCHQSVLELFNTSYCPYSQ CAFNGIFLPPLQGDFGAFSAFYFVMNFLNLT SEKVSQEKVTEMMKKFCSQPWEEIKTSYAG VKEKYLSEYCFSGTYILSLLLQGYHFTADSW EHIHFIGKIQGSDAGWTLGYMLNLTNMIPAE

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
			QPLSTPLSHSTYVFLMVLFSLVLVIVAIIGLLI FHKPSYFWKDMV
255	HC	31895	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF KSYEMHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGST WYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGKREGGTEYLRKWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
256	LC	31895	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYH NAITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
257	HC	31415	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYQMHWVRQAPGQGLEWMGRINPSGGST WYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGKREGGTEYLRSWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
			EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
258	LC	31415	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHS YITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
259	HC	31891	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFK SYEMHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGSTW YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGKREGGTEYLRVWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
260	LC	31891	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYYASSRAYGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYH NAITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
261	HC	31418	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF KSYEMHWVRQAPGQGLEWMGRINPSGGST WYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGKREGGTEYLRHWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
262	LC	31418	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYF YITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
263	HC	31430	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF KSYEMHWVRQAPGQGLEWMGRINPSGGST WYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGKREGGTEYLRHWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
264	LC	31430	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEASQSVSYS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRANGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYH SALTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
265	HC	31915	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SLPISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARGGAKYASKWGMDVWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
266	LC	31915	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFS SNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASSRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQYWTYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
267	HC	31905	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFP SNAISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARGGAKYARTYGMDVWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
			QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
268	LC	31905	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSKSVLY SNNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTR QSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQQYLLYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
269	HC	31901	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SLPISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARGGAKYAGRYGMDVWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
270	LC	31901	GIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFS SNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRAS GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQYYLYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
271	HC	31861	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFG SYGISWVRQAPGQGLEWMGSIIPEFGIANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARESGTYRDHRLDVWGQGTMVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
272	LC	31861	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYLL WPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
273	HC	31873	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS KYGISWVRQAPGQGLEWMGSIIPEFGIANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARESGGYRDHRLGVWGQGTMVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
274	LC	31873	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYLL WPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
275	HC	31393	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFE SYGISWVRQAPGQGLEWMGSIIPEFGIANYA QKFQGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTA VYYCARESGGYRDHRLDVWGQGTMVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
276	LC	31393	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYLL WPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
277	HC	27597	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAREGRGYDSSRYYKFWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
			PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
278	LC	27597	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFVLW PRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
279	HC	27575	QVQLVQSGAEVKEPGSSVKVSCKASGGTFS SYATSWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGTANY AQEFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARDGGGYRHHYFDLWGRGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
280	LC	27575	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHVNF PLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
281	HC	27568	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVPCKASGGTFS SYAISWVRQAPEQGLEWMGSIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAGESGGYRDHKLDVWGQGTVVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
282	LC	27568	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSVFW PITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
283	HC	27577	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGAFS SYAIGWVRQAPGQGLEWMGGIIPTFGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARDGGGYQHHYFDLWGRGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
			QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
284	LC	27577	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQLTK WPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
285	HC	27587	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARESGGYRDHKLDVWGQGTMVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
286	LC	27587	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDVLW PLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
287	HC	27589	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARDSGYHRHYSDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
288	LC	27589	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSW LAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYGLF PITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
289	HC	27596	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARDPLGIRKHWFDPWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
290	LC	27596	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHTVW PITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
291	HC	27535	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARDTPRWRYHYFDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
292	LC	27535	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVLNY PLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
293	HC	27550	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSS YSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYA DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARERRGSLALGMDVWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
			QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
294	LC	27550	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNY LNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRF SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQSYFL PPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
295	HC	27549	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS YGMNWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDLGGYSYGEPYYYYYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

SEQ ID NO:	Región	Esquema/Clon	Secuencia
296	LC	27549	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSD YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAHS SPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
297	HC	31414	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF KSYEMHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGST WYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARGKREGGTEYLRNWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
298	LC	31414	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHS YITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> TIZONA THERAPEUTICS
SOROS, Vanessa
KOVALENKO, Maria
CORBIN, John
BEERS, Courtney
WIDBOOM, Paul Fredrick
WARFIELD, Joseph Robert

<120> ANTICUERPOS ANTI-CD39, COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS ANTI-CD39, Y MÉTODOS DE USO DE ANTICUERPOS ANTI-CD39

<130> 117851.00014

<150> US 62/539,527
<151> 2017-07-31

<160> 298

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 1

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 2

Gly Tyr Thr Phe Lys Ser Tyr

1 5

<210> 3
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 3

Gly Tyr Ile Phe Lys Ser Tyr
1 5

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 4

Gly Tyr Thr Phe Gln Ser Tyr
1 5

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

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 5

Gly Tyr Thr Phe Phe Ser Tyr
1 5

<210> 6
<211> 7
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 6

Gly Tyr Thr Phe Val Ser Tyr
1 5

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 7

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Leu Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 8

Gly Gly Thr Phe Ser Lys Leu Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 9

Gly Gly Thr Phe Ser His Thr
1 5

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 10

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Leu
1 5

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 11

Gly Gly Thr Phe Ser Leu Leu
1 5

<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 12

Gly Gly Thr Phe Gln Ser Leu
1 5

<210> 13

<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 13

Gly Gly Thr Phe Pro Ser Asn
1 5

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 14

Gly Gly Thr Phe Ser Ala Met
1 5

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 15

Gly Gly Thr Phe Ala Ser Leu
1 5

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 16

Gly Gly Thr Phe Ser Trp Leu
1 5

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 17

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 18

Gly Gly Thr Phe Gly Ser Tyr
1 5

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 19

Gly Gly Thr Phe Ser Lys Tyr
1 5

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 20

Gly Gly Thr Phe Gly Arg Tyr
1 5

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 21

Gly Gly Thr Phe Glu Ser Tyr
1 5

<210> 22
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 22

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
1 5

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 23

Gly Gly Ala Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Chothia

<400> 24

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

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

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 25

Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 26
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 26

Ser Tyr Glu Met His

1 5

<210> 27
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 27

Ser Tyr Gln Met His
1 5

<210> 28
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 28

Ser Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 29
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 29

Ser Tyr Phe Met His
1 5

<210> 30
<211> 5
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 30

Ser Leu Ala Ile Ser
1 5

<210> 31
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 31

Lys Leu Ala Ile Ser
1 5

<210> 32
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 32

His Thr Ala Ile Ser
1 5

<210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 33

Ser Leu Pro Ile Ser
1 5

<210> 34
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 34

Leu Leu Ala Ile Ser
1 5

<210> 35
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 35

Ser Asn Ala Ile Ser
1 5

<210> 36
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 36

Ala Met Ala Ile Ser
1 5

<210> 37

<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 37

Trp Leu Ala Ile Ser
1 5

<210> 38
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 38

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 39
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 39

Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 40
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 40

Lys Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 41
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 41

Asn Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 42

Ser Tyr Ala Thr Ser
1 5

<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 43

Ser Tyr Ala Ile Gly
1 5

<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 44

Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H1, Kabat

<400> 45

Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 46

Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 47
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 47

Asn Pro Ser Val Gly Ser
1 5

<210> 48
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 48

Asn Pro Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 49
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 49

Asn Pro Leu Gly Gly Gly
1 5

<210> 50
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 50

Asn Pro Arg Gly Gly Ser

1 5

<210> 51
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 51

Ile Pro Ile Phe Gly Thr
1 5

<210> 52
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 52

Gly Phe Gly Thr
1

<210> 53
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 53

Leu Pro Ile Gly Gly Thr
1 5

<210> 54
<211> 6
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 54

Leu Pro Ile Ala Gly Thr
1 5

<210> 55
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 55

Leu Pro Ile Phe Gly Glu
1 5

<210> 56
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 56

Ile Pro Arg Gly Gly Thr
1 5

<210> 57
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 57

Ile Pro Glu Phe Gly Ile
1 5

<210> 58
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 58

Ile Pro Ser Ile Gly Thr
1 5

<210> 59
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 59

Ile Pro Ile Ser Gly Thr
1 5

<210> 60
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 60

Ile Pro Thr Phe Gly Thr
1 5

<210> 61

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

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 61

Ser Ser Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 62
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Chothia

<400> 62

Trp Tyr Asp Gly Ser Asn
1 5

<210> 63
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 63

Val Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 64
<211> 17
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 64

Arg Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 65
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 65

Arg Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 66
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 66

Lys Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 67
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 67

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

Gly

<210> 68
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 68

Ser Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 69
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 69

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

Gly

<210> 70
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 70

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

<210> 71
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 71

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

Gly

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 72

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

Gly

<210> 73
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 73

Gly Ile Leu Pro Ile Phe Gly Glu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 74

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

Gly

<210> 75

<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 75

Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 76
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 76

Ser Ile Ile Pro Glu Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 77
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 77

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

Gly

<210> 78
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 78

Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 79
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 79

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

Gly

<210> 80
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 80

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 81
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H2, Kabat

<400> 81

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 82
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 82

Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg His
1 5 10

<210> 83
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 83

Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg Lys
1 5 10

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 84

Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg Ser
1 5 10

<210> 85
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 85

Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg Asn
1 5 10

<210> 86
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 86

Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg Val

1 5 10

<210> 87
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 87

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Ser Thr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 88
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 88

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Ser Thr His Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 89
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 89

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Ser Gln Leu Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 90
<211> 13
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 90

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Ser Lys Trp Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 91
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 91

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Val Gly Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 92
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 92

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Gly Arg Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 93
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 93

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Arg Thr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 94
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 94

Glu Ser Gly Gly Tyr Arg Asp His Arg Leu Asp Val
1 5 10

<210> 95
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 95

Glu Ser Gly Thr Tyr Arg Asp His Arg Leu Asp Val
1 5 10

<210> 96
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 96

Glu Ser Gly Gly Tyr Arg Asp His Arg Leu Gly Val
1 5 10

<210> 97

<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 97

Asp Phe Thr Asp Tyr Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 98
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 98

Asp Thr Leu Tyr Ser Ser Gly Ala Tyr Tyr Gly Tyr Asn Val
1 5 10

<210> 99
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 99

Ala Lys Arg Gly Tyr Asp Ser Tyr Gly Gly Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 100
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 100

Gly Pro Thr Val Thr Ala Thr Thr Ser Ile Gly Thr His Asn Trp Phe
1 5 10 15

Asp Pro

<210> 101
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 101

Glu Gly Arg Gly Tyr Asp Ser Ser Arg Tyr Tyr Lys Phe Trp Phe Asp
1 5 10 15

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
20 25

<210> 102
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 102

Asp Gly Gly Gly Tyr Arg His His Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 103
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 103

Glu Ser Gly Gly Tyr Arg Asp His Lys Leu Asp Val
1 5 10

<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 104

Asp Gly Gly Gly Tyr Gln His His Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 105
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 105

Asp Ser Gly Tyr His Arg His Tyr Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 106
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 106

Asp Pro Leu Gly Ile Arg Lys His Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 107
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 107

Asp Thr Pro Arg Trp Arg Tyr His Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 108
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 108

Glu Arg Arg Gly Ser Leu Ala Leu Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 109
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-H3

<400> 109

Asp Leu Gly Gly Tyr Ser Tyr Gly Glu Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 110
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 110

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

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

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 111

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 112
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 112

Glu Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 113
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 113

Lys Ala Ser Glu Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 114
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 114

Arg Ala Ser Gln Tyr Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 115
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 115

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 116
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 116

Lys Ser Ser Arg Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 117
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 117

Lys Ser Ser Lys Ser Val Leu Tyr Ser Asn Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 118
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 118

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 119
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 119

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 120
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 120

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

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

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 121

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 122

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 123

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 124
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L1

<400> 124

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 125

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 126

Gly Ala Ser Asn Arg His Thr
1 5

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 127

Tyr Ala Ser Ser Arg Ala Tyr
1 5

<210> 128
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 128

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Asn
1 5

<210> 129
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 129

Tyr Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 130

Tyr Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 131

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 132
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 132

Trp Ala Ser Ser Arg Glu Ser

1 5

<210> 133
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 133

Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser
1 5

<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 134

Trp Ala Ser Thr Arg Ala Ser
1 5

<210> 135
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 135

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 136
<211> 7
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 136

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser
1 5

<210> 137
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 137

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 138
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 138

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 139

Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr
1 5

<210> 140
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L2

<400> 140

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 141
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 141

Gln Gln Tyr His Ser Tyr Ile Thr
1 5

<210> 142
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 142

Gln Gln Tyr His Asn Ala Ile Thr
1 5

<210> 143

<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 143

Gln Gln Tyr Tyr Phe Tyr Ile Thr
1 5

<210> 144
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 144

Gln Gln Tyr His Ser Ala Leu Thr
1 5

<210> 145
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 145

Gln Gln Tyr His Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 146
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 146

Gln Gln Tyr His Arg Arg Ile Thr
1 5

<210> 147
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 147

Gln Gln Tyr His Ser Gly Ile Thr
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 148

Gln Gln Tyr Tyr Leu Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 149

Gln Gln Tyr Trp Thr Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 150

Gln Gln Tyr Leu Leu Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 151

Gln Gln Tyr Leu Ile Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 152

Gln Gln Tyr Leu Leu Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 153

Gln Gln Phe Tyr Phe Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 154

Gln Gln Ala Tyr Thr Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 155

Gln Gln Tyr Tyr Ile Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 156

Gln Gln Arg Asn Phe Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 157

Gln Gln Phe Val Leu Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 158

Gln Gln His Val Asn Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 159

Gln Gln Ser Val Phe Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 160
<211> 9
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 160

Gln Gln Leu Thr Lys Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 161

Gln Gln Asp Val Leu Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 162

Gln Gln Tyr Gly Leu Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 163

Gln Gln His Thr Val Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 164

Gln Gln Val Leu Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 165

Gln Gln Ser Tyr Phe Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: CDR-L3

<400> 166

Gln Gln Ala His Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 167

<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Leader for scFV, scFv-Fc, Leader

<400> 167

Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala
20

<210> 168
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Linker for scFV, scFV-FC, Linker

<400> 168

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: marcador C-Terminal para scFV, scFV-FC, marcador C-Terminal

<400> 169

Gly Pro Gly Gly Gln His His His His His His
1 5 10

<210> 170
<211> 231
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: marcador C-Terminal para scFv, scFV-FC, marcador C-Terminal

<400> 170

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 171
<211> 276
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: scFv, 29872

<400> 171

Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Glu Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Gly
35 40 45

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

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Val Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
65 70 75 80

Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
85 90 95

Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu
115 120 125

Tyr Leu Arg His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Ile Thr Phe
245 250 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Pro Gly Gly Gln His His
260 265 270

His His His His
275

<210> 172
<211> 276
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: scFv, 31895

<400> 172

Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

Tyr Thr Phe Lys Ser Tyr Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr
65 70 75 80

Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
85 90 95

Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu
115 120 125

Tyr Leu Arg Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Tyr Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asn Ala Ile Thr Phe
245 250 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Pro Gly Gly Gln His His
260 265 270

His His His His
275

<210> 173
<211> 276
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: scFv, 31414

<400> 173

Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

Tyr Thr Phe Lys Ser Tyr Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr
65 70 75 80

Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
85 90 95

Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu
115 120 125

Tyr Leu Arg Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Ile Thr Phe
245 250 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Pro Gly Gly Gln His His
260 265 270

His His His His
275

<210> 174
<211> 281
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: scFv, 31905

<400> 174

Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

Gly Thr Phe Pro Ser Asn Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
65 70 75 80

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Arg Thr Tyr Gly
115 120 125

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala
165 170 175

Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Lys Ser Val Leu Tyr Ser Asn Asn Asn
180 185 190

Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225 230 235 240

Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Leu

245 250 255

Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Pro
260 265 270

Gly Gly Gln His His His His His His
275 280

<210> 175
<211> 496
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: scFv-Fc, 29872

<400> 175

Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Glu Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Gly
35 40 45

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

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Val Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
65 70 75 80

Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
85 90 95

Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu
115 120 125

Tyr Leu Arg His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Ile Thr Phe
245 250 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
260 265 270

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
275 280 285

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
290 295 300

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
305 310 315 320

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
325 330 335

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
340 345 350

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
355 360 365

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
370 375 380

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
385 390 395 400

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
405 410 415

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
420 425 430

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
435 440 445

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
450 455 460

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490 495

<210> 176
<211> 496
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: scFv-Fc, 31895

<400> 176

Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

Tyr Thr Phe Lys Ser Tyr Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr
65 70 75 80

Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
85 90 95

Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu
115 120 125

Tyr Leu Arg Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile

145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Tyr Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asn Ala Ile Thr Phe
245 250 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
260 265 270

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
275 280 285

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
290 295 300

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
305 310 315 320

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
325 330 335

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

340 345 350

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
355 360 365

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
370 375 380

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
385 390 395 400

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
405 410 415

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
420 425 430

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
435 440 445

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
450 455 460

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490 495

<210> 177
<211> 496
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: scFv-Fc, 31414

<400> 177

Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

Tyr Thr Phe Lys Ser Tyr Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr
65 70 75 80

Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
85 90 95

Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu
115 120 125

Tyr Leu Arg Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Ile Thr Phe
245 250 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
260 265 270

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
275 280 285

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
290 295 300

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
305 310 315 320

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
325 330 335

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
340 345 350

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
355 360 365

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
370 375 380

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
385 390 395 400

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
405 410 415

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
420 425 430

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
435 440 445

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
450 455 460

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490 495

<210> 178
<211> 501
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: scFv-Fc, 31905

<400> 178

Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

35 40 45

Gly Thr Phe Pro Ser Asn Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
65 70 75 80

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Arg Thr Tyr Gly
115 120 125

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala
165 170 175

Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Lys Ser Val Leu Tyr Ser Asn Asn Asn
180 185 190

Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser

225 230 235 240

Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Leu
245 250 255

Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Pro Lys
260 265 270

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
275 280 285

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
290 295 300

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
305 310 315 320

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
325 330 335

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
340 345 350

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
355 360 365

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
370 375 380

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
385 390 395 400

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
405 410 415

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

420 425 430

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
435 440 445

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
450 455 460

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
465 470 475 480

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
485 490 495

Leu Ser Pro Gly Lys
500

<210> 179
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 27579

<400> 179

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

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

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

Gly Val Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 180
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31895

<400> 180

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

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

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

Gly Arg Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg Lys Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 181
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31415

<400> 181

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

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

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

Gly Arg Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 182
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31414

<400> 182

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

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

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

Gly Arg Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183

<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31891

<400> 183

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

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

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

Gly Arg Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 184
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 29871

<400> 184

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

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

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

Gly Lys Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 185
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31418

<400> 185

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

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

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

Gly Arg Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 186
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31431

<400> 186

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

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

Gln Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 187
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31421

<400> 187

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

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

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

Gly Val Ile Asn Pro Leu Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 188
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31429

<400> 188

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 189
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 29872

<400> 189

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

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

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

Gly Arg Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 190
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 28347

<400> 190

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Ser Thr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 191

<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31896

<400> 191

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

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

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

Gly Gly Ile Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
50 55 60

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

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

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Ser Thr His Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 192
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31432

<400> 192

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Ser Gln Leu Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 193
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31915

<400> 193

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

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

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

Gly Gly Ile Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
50 55 60

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

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

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Ser Lys Trp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 194
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31436

<400> 194

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

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

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Val Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 195
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31437

<400> 195

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Gly Arg Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 196
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31905

<400> 196

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

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

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

Gly Gly Ile Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
50 55 60

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

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

85 90 95

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Arg Thr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 197
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31901

<400> 197

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

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

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

Gly Gly Ile Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
50 55 60

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

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

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Gly Arg Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 198
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 29852

<400> 198

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Ser Thr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 199

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

<220>
<223> Sintética: VH, 29851

<400> 199

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Ser Thr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 200
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 29857

<400> 200

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Ser Thr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 201
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 27571

<400> 201

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

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

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

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

Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ser Gly Gly Tyr Arg Asp His Arg Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 202
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31861

<400> 202

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

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

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ser Gly Thr Tyr Arg Asp His Arg Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 203
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31873

<400> 203

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ser Gly Gly Tyr Arg Asp His Arg Leu Gly Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 204
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 31393

<400> 204

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Gly Tyr Arg Asp His Arg Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 205
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 27534

<400> 205

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 206
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 27536

<400> 206

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Thr Leu Tyr Ser Ser Gly Ala Tyr Tyr Gly Tyr Asn Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 207

<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 27588

<400> 207

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Lys Arg Gly Tyr Asp Ser Tyr Gly Gly Val Tyr Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 208
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 27590

<400> 208

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Pro Thr Val Thr Ala Thr Thr Ser Ile Gly Thr His Asn
100 105 110

Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 209
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 27597

<400> 209

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Arg Gly Tyr Asp Ser Ser Arg Tyr Tyr Lys Phe Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

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

<220>
<223> Sintética: VH, 27575

<400> 210

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

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

Ala Thr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Glu Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Gly Gly Tyr Arg His His Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> Sintética: VH, 27568

<400> 211

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Gly Glu Ser Gly Gly Tyr Arg Asp His Lys Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> Sintética: VH, 27577

<400> 212

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Gly Tyr Gln His His Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> Sintética: VH, 27587

<400> 213

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ser Gly Gly Tyr Arg Asp His Lys Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 214
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 27589

<400> 214

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 215

<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 27596

<400> 215

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Pro Leu Gly Ile Arg Lys His Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 216
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 27535

<400> 216

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Thr Pro Arg Trp Arg Tyr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 217
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 27550

<400> 217

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Arg Gly Ser Leu Ala Leu Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 218
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VH, 27549

<400> 218

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

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

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Leu Gly Gly Tyr Ser Tyr Gly Glu Pro Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 219
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27579

<400> 219

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 220
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 31895

<400> 220

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 221
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 31891

<400> 221

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 222
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 31418

<400> 222

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 223
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 31430

<400> 223

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 224
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 31431

<400> 224

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Gly Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 225
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 31421

<400> 225

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Arg Arg Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 226
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 31429

<400> 226

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Gly Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 227
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 28347

<400> 227

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

Lys

<210> 228
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 31896

<400> 228

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Arg Ser Val Leu Phe Ser

20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Tyr Trp Thr Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 229
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 31915

<400> 229

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Trp Thr Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 230
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 31905

<400> 230

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Lys Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

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

Lys

<210> 231
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 31901

<400> 231

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

Lys

<210> 232
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27571

<400> 232

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 233

<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 31861

<400> 233

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Leu Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 234
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 31873

<400> 234

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

1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Leu Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 235
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 28337

<400> 235

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Phe Tyr Phe Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 236
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27536

<400> 236

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

Ala Tyr Thr Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 237
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27588

<400> 237

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 238
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27590

<400> 238

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Phe Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 239
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27597

<400> 239

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Val Leu Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 240
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27575

<400> 240

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr

20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 241
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27568

<400> 241

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 242
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27577

<400> 242

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Thr Lys Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 243
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27587

<400> 243

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Val Leu Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 244
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27589

<400> 244

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 245
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27596

<400> 245

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Thr Val Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 246
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27535

<400> 246

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 247
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27550

<400> 247

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 248
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: VL, 27549

<400> 248

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 249
<211> 510
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: hCD39

<400> 249

Met Glu Asp Thr Lys Glu Ser Asn Val Lys Thr Phe Cys Ser Lys Asn
1 5 10 15

Ile Leu Ala Ile Leu Gly Phe Ser Ser Ile Ile Ala Val Ile Ala Leu
20 25 30

Leu Ala Val Gly Leu Thr Gln Asn Lys Ala Leu Pro Glu Asn Val Lys
35 40 45

Tyr Gly Ile Val Leu Asp Ala Gly Ser Ser His Thr Ser Leu Tyr Ile
50 55 60

Tyr Lys Trp Pro Ala Glu Lys Glu Asn Asp Thr Gly Val Val His Gln
65 70 75 80

Val Glu Glu Cys Arg Val Lys Gly Pro Gly Ile Ser Lys Phe Val Gln
85 90 95

Lys Val Asn Glu Ile Gly Ile Tyr Leu Thr Asp Cys Met Glu Arg Ala
100 105 110

Arg Glu Val Ile Pro Arg Ser Gln His Gln Glu Thr Pro Val Tyr Leu
115 120 125

Gly Ala Thr Ala Gly Met Arg Leu Leu Arg Met Glu Ser Glu Glu Leu
130 135 140

Ala Asp Arg Val Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Leu Ser Asn Tyr Pro
145 150 155 160

Phe Asp Phe Gln Gly Ala Arg Ile Ile Thr Gly Gln Glu Glu Gly Ala
165 170 175

Tyr Gly Trp Ile Thr Ile Asn Tyr Leu Leu Gly Lys Phe Ser Gln Lys
180 185 190

Thr Arg Trp Phe Ser Ile Val Pro Tyr Glu Thr Asn Asn Gln Glu Thr
195 200 205

Phe Gly Ala Leu Asp Leu Gly Gly Ala Ser Thr Gln Val Thr Phe Val
210 215 220

Pro Gln Asn Gln Thr Ile Glu Ser Pro Asp Asn Ala Leu Gln Phe Arg
225 230 235 240

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

Gly Lys Asp Gln Ala Leu Trp Gln Lys Leu Ala Lys Asp Ile Gln Val
260 265 270

Ala Ser Asn Glu Ile Leu Arg Asp Pro Cys Phe His Pro Gly Tyr Lys
275 280 285

Lys Val Val Asn Val Ser Asp Leu Tyr Lys Thr Pro Cys Thr Lys Arg
290 295 300

Phe Glu Met Thr Leu Pro Phe Gln Gln Phe Glu Ile Gln Gly Ile Gly
305 310 315 320

Asn Tyr Gln Gln Cys His Gln Ser Ile Leu Glu Leu Phe Asn Thr Ser
325 330 335

Tyr Cys Pro Tyr Ser Gln Cys Ala Phe Asn Gly Ile Phe Leu Pro Pro
340 345 350

Leu Gln Gly Asp Phe Gly Ala Phe Ser Ala Phe Tyr Phe Val Met Lys
355 360 365

Phe Leu Asn Leu Thr Ser Glu Lys Val Ser Gln Glu Lys Val Thr Glu
370 375 380

Met Met Lys Lys Phe Cys Ala Gln Pro Trp Glu Glu Ile Lys Thr Ser
385 390 395 400

Tyr Ala Gly Val Lys Glu Lys Tyr Leu Ser Glu Tyr Cys Phe Ser Gly
405 410 415

Thr Tyr Ile Leu Ser Leu Leu Leu Gln Gly Tyr His Phe Thr Ala Asp
420 425 430

Ser Trp Glu His Ile His Phe Ile Gly Lys Ile Gln Gly Ser Asp Ala
435 440 445

Gly Trp Thr Leu Gly Tyr Met Leu Asn Leu Thr Asn Met Ile Pro Ala
450 455 460

Glu Gln Pro Leu Ser Thr Pro Leu Ser His Ser Thr Tyr Val Phe Leu
465 470 475 480

Met Val Leu Phe Ser Leu Val Leu Phe Thr Val Ala Ile Ile Gly Leu
485 490 495

Leu Ile Phe His Lys Pro Ser Tyr Phe Trp Lys Asp Met Val
500 505 510

<210> 250
<211> 510
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: mCD39

<400> 250

Met Glu Asp Ile Lys Asp Ser Lys Val Lys Arg Phe Cys Ser Lys Asn
1 5 10 15

Ile Leu Ile Ile Leu Gly Phe Thr Ser Ile Leu Ala Val Ile Ala Leu

20 25 30

Ile Ala Val Gly Leu Thr Gln Asn Lys Pro Leu Pro Glu Asn Val Lys
35 40 45

Tyr Gly Ile Val Leu Asp Ala Gly Ser Ser His Thr Asn Leu Tyr Ile
50 55 60

Tyr Lys Trp Pro Ala Glu Lys Glu Asn Asp Thr Gly Val Val Gln Gln
65 70 75 80

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

Lys Thr Asp Glu Ile Gly Ala Tyr Leu Ala Glu Cys Met Glu Leu Ser
100 105 110

Thr Glu Leu Ile Pro Thr Ser Lys His His Gln Thr Pro Val Tyr Leu
115 120 125

Gly Ala Thr Ala Gly Met Arg Leu Leu Arg Met Glu Ser Glu Gln Ser
130 135 140

Ala Asp Glu Val Leu Ala Ala Val Ser Thr Ser Leu Lys Ser Tyr Pro
145 150 155 160

Phe Asp Phe Gln Gly Ala Lys Ile Ile Thr Gly Gln Glu Glu Gly Ala
165 170 175

Tyr Gly Trp Ile Thr Ile Asn Tyr Leu Leu Gly Arg Phe Thr Gln Glu
180 185 190

Gln Ser Trp Leu Ser Leu Ile Ser Asp Ser Gln Lys Gln Glu Thr Phe
195 200 205

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

210 215 220

Gln Asn Ser Thr Ile Glu Ser Pro Glu Asn Ser Leu Gln Phe Arg Leu
225 230 235 240

Tyr Gly Glu Asp Tyr Thr Val Tyr Thr His Ser Phe Leu Cys Tyr Gly
245 250 255

Lys Asp Gln Ala Leu Trp Gln Lys Leu Ala Lys Asp Ile Gln Val Ser
260 265 270

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

Val Val Asn Val Ser Glu Leu Tyr Gly Thr Pro Cys Thr Lys Arg Phe
290 295 300

Glu Lys Lys Leu Pro Phe Asp Gln Phe Arg Ile Gln Gly Thr Gly Asp
305 310 315 320

Tyr Glu Gln Cys His Gln Ser Ile Leu Glu Leu Phe Asn Asn Ser His
325 330 335

Cys Pro Tyr Ser Gln Cys Ala Phe Asn Gly Val Phe Leu Pro Pro Leu
340 345 350

His Gly Ser Phe Gly Ala Phe Ser Ala Phe Tyr Phe Val Met Asp Phe
355 360 365

Phe Lys Lys Val Ala Lys Asn Ser Val Ile Ser Gln Glu Lys Met Thr
370 375 380

Glu Ile Thr Lys Asn Phe Cys Ser Lys Ser Trp Glu Glu Thr Lys Thr
385 390 395 400

Ser Tyr Pro Ser Val Lys Glu Lys Tyr Leu Ser Glu Tyr Cys Phe Ser

405 410 415

Gly Ala Tyr Ile Leu Ser Leu Leu Gln Gly Tyr Asn Phe Thr Asp Ser
420 425 430

Ser Trp Glu Gln Ile His Phe Met Gly Lys Ile Lys Asp Ser Asn Ala
435 440 445

Gly Trp Thr Leu Gly Tyr Met Leu Asn Leu Thr Asn Met Ile Pro Ala
450 455 460

Glu Gln Pro Leu Ser Pro Pro Leu Pro His Ser Thr Tyr Ile Gly Leu
465 470 475 480

Met Val Leu Phe Ser Leu Leu Leu Val Ala Val Ala Ile Thr Gly Leu
485 490 495

Phe Ile Tyr Ser Lys Pro Ser Tyr Phe Trp Lys Glu Ala Val
500 505 510

<210> 251
<211> 532
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<220>
<221> carac_misc
<222> (1)..(532)
<223> Macaca fascicularis cCD39

<400> 251

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

Ser Val Val Ser Ser Pro Ala Ala Ala Leu Ser Lys Ser Asn Val Lys
20 25 30

Thr Phe Cys Ser Lys Asn Ile Leu Ala Ile Leu Gly Phe Ser Ser Ile
35 40 45

Ile Ala Val Ile Ala Leu Leu Ala Val Gly Leu Thr Gln Asn Lys Ala
50 55 60

Leu Pro Glu Asn Ile Lys Tyr Gly Ile Val Leu Asp Ala Gly Ser Ser
65 70 75 80

His Thr Ser Leu Tyr Ile Tyr Lys Trp Pro Ala Glu Lys Glu Asn Asp
85 90 95

Thr Gly Val Val His Gln Val Glu Glu Cys Arg Val Lys Gly Pro Gly
100 105 110

Ile Ser Lys Tyr Val Gln Lys Val Asn Glu Ile Gly Ile Tyr Leu Thr
115 120 125

Asp Cys Met Glu Arg Ala Arg Glu Val Ile Pro Arg Ser Gln His Gln
130 135 140

Glu Thr Pro Val Tyr Leu Gly Ala Thr Ala Gly Met Arg Leu Leu Arg
145 150 155 160

Met Glu Ser Glu Glu Leu Ala Asp Arg Val Leu Asp Val Val Glu Arg
165 170 175

Ser Leu Ser Asn Tyr Pro Phe Asp Phe Gln Gly Ala Arg Ile Ile Thr
180 185 190

Gly Gln Glu Glu Gly Ala Tyr Gly Trp Ile Thr Ile Asn Tyr Leu Leu
195 200 205

Gly Lys Phe Ser Gln Lys Thr Arg Trp Phe Ser Ile Val Pro Tyr Glu
210 215 220

Thr Asn Asn Gln Glu Thr Phe Gly Ala Leu Asp Leu Gly Gly Ala Ser
225 230 235 240

Thr Gln Ile Thr Phe Val Pro Gln Asn Gln Thr Thr Glu Ser Pro Asp
245 250 255

Asn Ala Leu Gln Phe Arg Leu Tyr Gly Lys Asp Tyr Asn Val Tyr Thr
260 265 270

His Ser Phe Leu Cys Tyr Gly Lys Asp Gln Ala Leu Trp Gln Lys Leu
275 280 285

Ala Lys Asp Ile Gln Val Ala Ser Asn Glu Ile Leu Arg Asp Pro Cys
290 295 300

Phe His Pro Gly Tyr Lys Lys Val Val Asn Val Ser Asp Leu Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Pro Cys Thr Lys Arg Phe Glu Met Thr Leu Pro Phe Gln Gln Phe
325 330 335

Glu Ile Gln Gly Ile Gly Asn Tyr Gln Gln Cys His Gln Ser Val Leu
340 345 350

Glu Leu Phe Asn Thr Ser Tyr Cys Pro Tyr Ser Gln Cys Ala Phe Asn
355 360 365

Gly Ile Phe Leu Pro Pro Leu Gln Gly Asp Phe Gly Ala Phe Ser Ala
370 375 380

Phe Tyr Phe Val Met Asn Phe Leu Asn Leu Thr Ser Glu Lys Val Ser
385 390 395 400

Gln Glu Lys Val Thr Glu Met Met Lys Lys Phe Cys Ser Gln Pro Trp
405 410 415

Glu Glu Ile Lys Thr Ser Tyr Ala Gly Val Lys Glu Lys Tyr Leu Ser
420 425 430

Glu Tyr Cys Phe Ser Gly Thr Tyr Ile Leu Ser Leu Leu Leu Gln Gly
435 440 445

Tyr His Phe Thr Ala Asp Ser Trp Glu His Ile His Phe Ile Gly Lys
450 455 460

Ile Gln Gly Ser Asp Ala Gly Trp Thr Leu Gly Tyr Met Leu Asn Leu
465 470 475 480

Thr Asn Met Ile Pro Ala Glu Gln Pro Leu Ser Thr Pro Leu Ser His
485 490 495

Ser Thr Tyr Val Phe Leu Met Val Leu Phe Ser Leu Val Leu Val Ile
500 505 510

Val Ala Ile Ile Gly Leu Leu Ile Phe His Lys Pro Ser Tyr Phe Trp
515 520 525

Lys Asp Met Val
530

<210> 252
<211> 473
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: hCD39 ECD

<400> 252

Thr Gln Asn Lys Ala Leu Pro Glu Asn Val Lys Tyr Gly Ile Val Leu
1 5 10 15

Asp Ala Gly Ser Ser His Thr Ser Leu Tyr Ile Tyr Lys Trp Pro Ala
20 25 30

Glu Lys Glu Asn Asp Thr Gly Val Val His Gln Val Glu Glu Cys Arg
35 40 45

Val Lys Gly Pro Gly Ile Ser Lys Phe Val Gln Lys Val Asn Glu Ile
50 55 60

Gly Ile Tyr Leu Thr Asp Cys Met Glu Arg Ala Arg Glu Val Ile Pro
65 70 75 80

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

Met Arg Leu Leu Arg Met Glu Ser Glu Glu Leu Ala Asp Arg Val Leu
100 105 110

Asp Val Val Glu Arg Ser Leu Ser Asn Tyr Pro Phe Asp Phe Gln Gly
115 120 125

Ala Arg Ile Ile Thr Gly Gln Glu Glu Gly Ala Tyr Gly Trp Ile Thr
130 135 140

Ile Asn Tyr Leu Leu Gly Lys Phe Ser Gln Lys Thr Arg Trp Phe Ser
145 150 155 160

Ile Val Pro Tyr Glu Thr Asn Asn Gln Glu Thr Phe Gly Ala Leu Asp
165 170 175

Leu Gly Gly Ala Ser Thr Gln Val Thr Phe Val Pro Gln Asn Gln Thr
180 185 190

Ile Glu Ser Pro Asp Asn Ala Leu Gln Phe Arg Leu Tyr Gly Lys Asp
195 200 205

Tyr Asn Val Tyr Thr His Ser Phe Leu Cys Tyr Gly Lys Asp Gln Ala
210 215 220

Leu Trp Gln Lys Leu Ala Lys Asp Ile Gln Val Ala Ser Asn Glu Ile
225 230 235 240

Leu Arg Asp Pro Cys Phe His Pro Gly Tyr Lys Lys Val Val Asn Val
245 250 255

Ser Asp Leu Tyr Lys Thr Pro Cys Thr Lys Arg Phe Glu Met Thr Leu
260 265 270

Pro Phe Gln Gln Phe Glu Ile Gln Gly Ile Gly Asn Tyr Gln Gln Cys
275 280 285

His Gln Ser Ile Leu Glu Leu Phe Asn Thr Ser Tyr Cys Pro Tyr Ser
290 295 300

Gln Cys Ala Phe Asn Gly Ile Phe Leu Pro Pro Leu Gln Gly Asp Phe
305 310 315 320

Gly Ala Phe Ser Ala Phe Tyr Phe Val Met Lys Phe Leu Asn Leu Thr
325 330 335

Ser Glu Lys Val Ser Gln Glu Lys Val Thr Glu Met Met Lys Lys Phe
340 345 350

Cys Ala Gln Pro Trp Glu Glu Ile Lys Thr Ser Tyr Ala Gly Val Lys
355 360 365

Glu Lys Tyr Leu Ser Glu Tyr Cys Phe Ser Gly Thr Tyr Ile Leu Ser
370 375 380

Leu Leu Leu Gln Gly Tyr His Phe Thr Ala Asp Ser Trp Glu His Ile
385 390 395 400

His Phe Ile Gly Lys Ile Gln Gly Ser Asp Ala Gly Trp Thr Leu Gly
405 410 415

Tyr Met Leu Asn Leu Thr Asn Met Ile Pro Ala Glu Gln Pro Leu Ser
420 425 430

Thr Pro Leu Ser His Ser Thr Tyr Val Phe Leu Met Val Leu Phe Ser
435 440 445

Leu Val Leu Phe Thr Val Ala Ile Ile Gly Leu Leu Ile Phe His Lys
450 455 460

Pro Ser Tyr Phe Trp Lys Asp Met Val
465 470

<210> 253
<211> 473
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: mCD39 ECD

<400> 253

Thr Gln Asn Lys Pro Leu Pro Glu Asn Val Lys Tyr Gly Ile Val Leu
1 5 10 15

Asp Ala Gly Ser Ser His Thr Asn Leu Tyr Ile Tyr Lys Trp Pro Ala
20 25 30

Glu Lys Glu Asn Asp Thr Gly Val Val Gln Gln Leu Glu Glu Cys Gln
35 40 45

Val Lys Gly Pro Gly Ile Ser Lys Tyr Ala Gln Lys Thr Asp Glu Ile
50 55 60

Gly Ala Tyr Leu Ala Glu Cys Met Glu Leu Ser Thr Glu Leu Ile Pro
65 70 75 80

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

Met Arg Leu Leu Arg Met Glu Ser Glu Gln Ser Ala Asp Glu Val Leu
100 105 110

Ala Ala Val Ser Thr Ser Leu Lys Ser Tyr Pro Phe Asp Phe Gln Gly
115 120 125

Ala Lys Ile Ile Thr Gly Gln Glu Glu Gly Ala Tyr Gly Trp Ile Thr
130 135 140

Ile Asn Tyr Leu Leu Gly Arg Phe Thr Gln Glu Gln Ser Trp Leu Ser
145 150 155 160

Leu Ile Ser Asp Ser Gln Lys Gln Glu Thr Phe Gly Ala Leu Asp Leu
165 170 175

Gly Gly Ala Ser Thr Gln Ile Thr Phe Val Pro Gln Asn Ser Thr Ile
180 185 190

Glu Ser Pro Glu Asn Ser Leu Gln Phe Arg Leu Tyr Gly Glu Asp Tyr
195 200 205

Thr Val Tyr Thr His Ser Phe Leu Cys Tyr Gly Lys Asp Gln Ala Leu
210 215 220

Trp Gln Lys Leu Ala Lys Asp Ile Gln Val Ser Ser Gly Gly Val Leu
225 230 235 240

Lys Asp Pro Cys Phe Asn Pro Gly Tyr Glu Lys Val Val Asn Val Ser
245 250 255

Glu Leu Tyr Gly Thr Pro Cys Thr Lys Arg Phe Glu Lys Lys Leu Pro
260 265 270

Phe Asp Gln Phe Arg Ile Gln Gly Thr Gly Asp Tyr Glu Gln Cys His
275 280 285

Gln Ser Ile Leu Glu Leu Phe Asn Asn Ser His Cys Pro Tyr Ser Gln
290 295 300

Cys Ala Phe Asn Gly Val Phe Leu Pro Pro Leu His Gly Ser Phe Gly
305 310 315 320

Ala Phe Ser Ala Phe Tyr Phe Val Met Asp Phe Phe Lys Lys Val Ala
325 330 335

Lys Asn Ser Val Ile Ser Gln Glu Lys Met Thr Glu Ile Thr Lys Asn
340 345 350

Phe Cys Ser Lys Ser Trp Glu Glu Thr Lys Thr Ser Tyr Pro Ser Val
355 360 365

Lys Glu Lys Tyr Leu Ser Glu Tyr Cys Phe Ser Gly Ala Tyr Ile Leu
370 375 380

Ser Leu Leu Gln Gly Tyr Asn Phe Thr Asp Ser Ser Trp Glu Gln Ile
385 390 395 400

His Phe Met Gly Lys Ile Lys Asp Ser Asn Ala Gly Trp Thr Leu Gly
405 410 415

Tyr Met Leu Asn Leu Thr Asn Met Ile Pro Ala Glu Gln Pro Leu Ser
420 425 430

Pro Pro Leu Pro His Ser Thr Tyr Ile Gly Leu Met Val Leu Phe Ser
435 440 445

Leu Leu Leu Val Ala Val Ala Ile Thr Gly Leu Phe Ile Tyr Ser Lys
450 455 460

Pro Ser Tyr Phe Trp Lys Glu Ala Val
465 470

<210> 254
<211> 473
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: cCD39 ECD

<400> 254

Thr Gln Asn Lys Ala Leu Pro Glu Asn Ile Lys Tyr Gly Ile Val Leu
1 5 10 15

Asp Ala Gly Ser Ser His Thr Ser Leu Tyr Ile Tyr Lys Trp Pro Ala
20 25 30

Glu Lys Glu Asn Asp Thr Gly Val Val His Gln Val Glu Glu Cys Arg
35 40 45

Val Lys Gly Pro Gly Ile Ser Lys Tyr Val Gln Lys Val Asn Glu Ile
50 55 60

Gly Ile Tyr Leu Thr Asp Cys Met Glu Arg Ala Arg Glu Val Ile Pro
65 70 75 80

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

Met Arg Leu Leu Arg Met Glu Ser Glu Glu Leu Ala Asp Arg Val Leu
100 105 110

Asp Val Val Glu Arg Ser Leu Ser Asn Tyr Pro Phe Asp Phe Gln Gly
115 120 125

Ala Arg Ile Ile Thr Gly Gln Glu Glu Gly Ala Tyr Gly Trp Ile Thr
130 135 140

Ile Asn Tyr Leu Leu Gly Lys Phe Ser Gln Lys Thr Arg Trp Phe Ser
145 150 155 160

Ile Val Pro Tyr Glu Thr Asn Asn Gln Glu Thr Phe Gly Ala Leu Asp
165 170 175

Leu Gly Gly Ala Ser Thr Gln Ile Thr Phe Val Pro Gln Asn Gln Thr
180 185 190

Thr Glu Ser Pro Asp Asn Ala Leu Gln Phe Arg Leu Tyr Gly Lys Asp
195 200 205

Tyr Asn Val Tyr Thr His Ser Phe Leu Cys Tyr Gly Lys Asp Gln Ala
210 215 220

Leu Trp Gln Lys Leu Ala Lys Asp Ile Gln Val Ala Ser Asn Glu Ile
225 230 235 240

Leu Arg Asp Pro Cys Phe His Pro Gly Tyr Lys Lys Val Val Asn Val
245 250 255

Ser Asp Leu Tyr Lys Thr Pro Cys Thr Lys Arg Phe Glu Met Thr Leu
260 265 270

Pro Phe Gln Gln Phe Glu Ile Gln Gly Ile Gly Asn Tyr Gln Gln Cys
275 280 285

His Gln Ser Val Leu Glu Leu Phe Asn Thr Ser Tyr Cys Pro Tyr Ser
290 295 300

Gln Cys Ala Phe Asn Gly Ile Phe Leu Pro Pro Leu Gln Gly Asp Phe
305 310 315 320

Gly Ala Phe Ser Ala Phe Tyr Phe Val Met Asn Phe Leu Asn Leu Thr
325 330 335

Ser Glu Lys Val Ser Gln Glu Lys Val Thr Glu Met Met Lys Lys Phe
340 345 350

Cys Ser Gln Pro Trp Glu Glu Ile Lys Thr Ser Tyr Ala Gly Val Lys
355 360 365

Glu Lys Tyr Leu Ser Glu Tyr Cys Phe Ser Gly Thr Tyr Ile Leu Ser
370 375 380

Leu Leu Leu Gln Gly Tyr His Phe Thr Ala Asp Ser Trp Glu His Ile
385 390 395 400

His Phe Ile Gly Lys Ile Gln Gly Ser Asp Ala Gly Trp Thr Leu Gly
405 410 415

Tyr Met Leu Asn Leu Thr Asn Met Ile Pro Ala Glu Gln Pro Leu Ser
420 425 430

Thr Pro Leu Ser His Ser Thr Tyr Val Phe Leu Met Val Leu Phe Ser
435 440 445

Leu Val Leu Val Ile Val Ala Ile Ile Gly Leu Leu Ile Phe His Lys
450 455 460

Pro Ser Tyr Phe Trp Lys Asp Met Val
465 470

<210> 255
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 31895

<400> 255

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

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

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

Gly Arg Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg Lys Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 256
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 31895

<400> 256

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 257
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 31415

<400> 257

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

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

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

Gly Arg Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 258
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 31415

<400> 258

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 259
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 31891

<400> 259

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

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

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

Gly Arg Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 260
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 31891

<400> 260

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 261
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 31418

<400> 261

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

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

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

Gly Arg Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 262
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 31418

<400> 262

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 263
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 31430

<400> 263

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

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

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

Gly Arg Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 264
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 31430

<400> 264

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 265
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 31915

<400> 265

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

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

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

Gly Gly Ile Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
50 55 60

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

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

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Ser Lys Trp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

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

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

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

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

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 266
<211> 220
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 31915

<400> 266

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Trp Thr Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 267
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 31905

<400> 267

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

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

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

Gly Gly Ile Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
50 55 60

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

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

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Arg Thr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

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

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

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

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

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 268
<211> 220
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 31905

<400> 268

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Lys Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 269
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 31901

<400> 269

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

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

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

Gly Gly Ile Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
50 55 60

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

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

Gly Gly Ala Lys Tyr Ala Gly Arg Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

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

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

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

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

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 270
<211> 220
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 31901

<400> 270

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 271
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 31861

<400> 271

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ser Gly Thr Tyr Arg Asp His Arg Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 272
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 31861

<400> 272

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Leu Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 273
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 31873

<400> 273

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ser Gly Gly Tyr Arg Asp His Arg Leu Gly Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 274
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 31873

<400> 274

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Leu Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 275
<211> 448

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 31393

<400> 275

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ser Gly Gly Tyr Arg Asp His Arg Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 276
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 31393

<400> 276

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Leu Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 277
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética: HC, 27597

<400> 277

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Arg Gly Tyr Asp Ser Ser Arg Tyr Tyr Lys Phe Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly Lys
450

<210> 278
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 27597

<400> 278

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Val Leu Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 279
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética: HC, 27575

<400> 279

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Glu Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Gly Gly Tyr Arg His His Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 280
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 27575

<400> 280

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 281
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 27568

<400> 281

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Gly Glu Ser Gly Gly Tyr Arg Asp His Lys Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 282
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 27568

<400> 282

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 283
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 27577

<400> 283

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Gly Gly Tyr Gln His His Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 284
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 27577

<400> 284

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Thr Lys Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 285
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 27587

<400> 285

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ser Gly Gly Tyr Arg Asp His Lys Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 286
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 27587

<400> 286

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Val Leu Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 287
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 27589

<400> 287

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

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

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

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

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

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 288
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 27589

<400> 288

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 289
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 27596

<400> 289

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Pro Leu Gly Ile Arg Lys His Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 290
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 27596

<400> 290

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Thr Val Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 291
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 27535

<400> 291

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Thr Pro Arg Trp Arg Tyr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 292
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 27535

<400> 292

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 293
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 27550

<400> 293

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Arg Gly Ser Leu Ala Leu Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 294
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 27550

<400> 294

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 295
<211> 455
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 27549

<400> 295

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

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Leu Gly Gly Tyr Ser Tyr Gly Glu Pro Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
195 200 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
450 455

<210> 296
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 27549

<400> 296

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 297
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: HC, 31414

<400> 297

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

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

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

Gly Arg Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Lys Arg Glu Gly Gly Thr Glu Tyr Leu Arg Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

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

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

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 298
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: LC, 31414

<400> 298

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

Equivalentes

[00465] La descripción dada más arriba puede abarcar múltiples invenciones distintas con utilidad independiente. Si bien cada una de estas invenciones ha sido divulgada de acuerdo con una o más de sus formas preferidas, las formas de realización específicas de las mismas tal como se divulgan e ilustran en la presente no deben tomarse en el sentido restrictivo, puesto que numerosas variaciones son posibles. La materia objeto de las invenciones incluye todas las combinaciones y subcombinaciones novedosas y no obvias de los diversos elementos, características, funciones y/o propiedades aquí divulgadas. Las siguientes reivindicaciones destacan particularmente ciertas combinaciones y subcombinaciones consideradas novedosas y no obvias. Las invenciones efectuadas en otras combinaciones y subcombinaciones de características, funciones, elementos y/o propiedades pueden reivindicarse en esta solicitud, en solicitudes que reivindican prioridad de esta solicitud, o en solicitudes relacionadas. También se considera que dichas reivindicaciones, ya sea que estén dirigidas a una invención diferente o a la misma invención, o que sean más amplias, más acotadas, iguales o diferentes en alcance comparadas con las reivindicaciones originales, están incluidas dentro de la materia objeto de las invenciones de la presente descripción.