

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión al antígeno que se une específicamente a una CD39 humana (hCD39) CARACTERIZADA porque es capaz de realizar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o 18 de las siguientes acciones:
 - a) inhibir la unión de la CD39 a ATP;
 - b) inhibir la conversión por la CD39 de ATP en ADP y/o ADP en AMP;
 - c) disminuir la afinidad de la CD39 por ATP o ADP;
 - d) inhibir o impedir la liberación de ADP o AMP desde CD39;
 - e) impedir o inhibir la procesividad de CD39;
 - f) inhibir la agregación de plaquetas;
 - g) disminuir los niveles de fosfato, ADP, AMP, y/o adenosina y/o incrementar los niveles de ATP;
 - h) incrementar la función de las células T efectoras;
 - i) reducir el número de células T reguladoras en los tejidos o en la circulación;
 - j) suprimir las células T reguladoras o la actividad de las células T reguladoras;
 - k) incrementar la función de las células B;
 - l) incrementar la función de las células presentadoras de antígenos;
 - m) inhibir la función de CD39 en las células tumorales;
 - n) inhibir el procesamiento de al menos uno de fosfo-antígeno de isoprenoide fosforilado, metabolito de vitamina B fosforilado y/o riboflavina fosforilada;
 - o) reducir o prevenir la activación de células T específicas para fosfo-antígeno seleccionadas entre células MAIT y células T $\gamma\delta$;
 - p) inhibir la angiogénesis;
 - q) incrementar la proliferación de células T CD4⁺ y CD8⁺ estimuladas;
 - r) incrementar la secreción de PBMC estimulada de INF- γ , TNF- α , IL-2 y/o IL-1 β .

2. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la proteína de unión al antígeno tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 de las siguientes características:
- a) es un anticuerpo monoclonal;
 - b) es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, o un anticuerpo quimérico;
 - c) es un anticuerpo bi-específico, un anticuerpo multi-específico, un diacuerpo, o un anticuerpo multivalente;
 - d) es del tipo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 o IgM;
 - e) es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno;
 - f) es un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂, o un fragmento Fv'; y/o
 - g) es un anticuerpo de cadena simple, un anticuerpo de dominio simple, o un nanocuerpo.
3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un anticuerpo que se une a hCD39, CARACTERIZADA porque tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16 de las siguientes características:
- a) bloquea o disminuye la hidrólisis de ATP en ADP y/o ADP en AMP tal como se determina mediante al menos uno de: (i) una disminución en la liberación de fosfato (Pi), (ii) un incremento en los niveles de ATP, y (iii) una disminución de los niveles de ADP, AMP y/o adenosina;
 - b) incrementa la actividad de las células T efectoras;
 - c) suprime la actividad de las células T reguladoras o disminuye la actividad de las células T reguladoras;
 - d) disminuye el número de células T reguladoras en los tejidos o en la circulación;
 - e) incrementa la función de las células B;
 - f) incrementa la función de las células presentadoras de antígenos;
 - g) inhibe la función de CD39 en las células tumorales;
 - h) bloquea o inhibe el procesamiento de al menos uno de: fosfo-antígeno de un isoprenoide fosforilado, metabolito de vitamina B fosforilado, y riboflavina fosforilada;

- i) disminuye o previene la activación de células T específicas para fosfo-antígeno seleccionadas entre células MAIT y células T $\gamma\delta$;
 - k) inhibe la angiogénesis;
 - l) disminuye la afinidad por ATP y/o ADP;
 - m) inhibe la liberación de ADP o AMP desde CD39;
 - n) impide o inhibe la procesividad de CD39;
 - o) inhibe la agregación de plaquetas;
 - p) incrementa la proliferación de células T CD4⁺ y CD8⁺ estimuladas;
 - r) incrementa la secreción de PBMC estimulada de INF- γ , TNF- α , IL-2, y/o IL-1 β .
4. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende la proteína de unión al antígeno de la reivindicación 1 o la reivindicación 2.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, CARACTERIZADA porque además comprende una cantidad efectiva de al menos uno de los siguientes:
- a) un anticuerpo anti-PD-1,
 - b) un anticuerpo anti-PD-L1,
 - c) un anticuerpo anti-CD73,
 - d) un anticuerpo anti-CD38,
 - e) un anticuerpo anti-receptor A2A,
 - f) un anticuerpo anti-receptor A2B,
 - g) un anticuerpo anti-receptor A2A/A2B dual, o cualquier combinación de los mismos, o
 - h) un inhibidor de molécula pequeña,

o una combinación de los mismos.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, CARACTERIZADA porque además comprende uno o ambos de los siguientes:

- a) un anticuerpo para un receptor o ligando inhibidor y/o

- b) un anticuerpo para un receptor o ligando coestimulador,

o una combinación de los mismos.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, CARACTERIZADA porque:

(i) el receptor o ligando coestimulador es al menos uno de: CTLA-4, PD-L2, LAG-3, Tim3, neuritina, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, HHLA2, ILT2, ILT3, ILT4, HLA-G, HLA-C, y/o un receptor del tipo inmunoglobulina de célula de exterminio (KIR) y/o

(ii) el receptor o ligando coestimulador es al menos uno de OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1, ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, y/o CD83.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, CARACTERIZADA porque el receptor o ligando coestimulador LFA-1 además comprende un LFA-1 cadena β CD18 y/o un LFA-1 de cadena α CD11a.

9. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la proteína de unión al antígeno tiene una o más de las siguientes características:

a) se une a un polipéptido CD39 humano o una variante del mismo con una KD de menos de aproximadamente 20 nM;

b) se une a un polipéptido CD39 de mono Cynomolgus o una variante del mismo con una KD de menos de aproximadamente 200 nM;

c) se une a un polipéptido CD39 de murino o una variante del mismo con una KD de menos de aproximadamente 200 nM; o

d) una combinación de al menos 2 de a), b), y c).

10. Una proteína de unión al antígeno CARACTERIZADA porque compite o es capaz de competir por la unión a CD39 humana con una proteína de unión al antígeno de referencia, en donde la proteína de unión al antígeno de referencia es la proteína de unión al antígeno de la reivindicación 1.

11. Una proteína de unión al antígeno CARACTERIZADA porque se une a, o es capaz de competir por la unión a, CD39 humana con una proteína de unión al antígeno de referencia, en donde la proteína de unión al antígeno de referencia se une a un epítipo en las posiciones 143-158 o 274-277 de la SEQ ID NO: 249 en un polipéptido CD39 humana, que incluye, a modo no taxativo, D150, E153, R154 o N99 en forma individual o en combinación con D150, E153, R154 o cualquier combinación de los mismos.

12. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, CARACTERIZADA porque la proteína de unión al antígeno y el anticuerpo de referencia compiten en forma cruzada o son capaces de competir en forma cruzada por la unión a un CD39 humana.

13. La proteína de unión al antígeno de la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque comprende un región constante de la cadena pesada humana o un fragmento o una variante de la misma, en donde la variante de la región constante comprende hasta 20 sustituciones de aminoácidos modificadas conservativamente de cualquier secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 179-218.

14. Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39), CARACTERIZADA porque comprende una región variable de la cadena pesada (VH) y una región variable de la cadena liviana (VL), VH y/o VL que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 de:

- a) una VHCDR1 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 1-45,
- b) una VHCDR2 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 46-81,
- c) una VHCDR3 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 82-109,
- d) una VLCDR1 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 110-124,
- e) una VLCDR2 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 125-140, y

f) una VLCDR3 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 141-166.

15. Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39), CARACTERIZADA porque comprende una región variable de la cadena pesada (VH) y una región variable de la cadena liviana (VL),

en donde la VH comprende:

- a) una VHCDR1 que tiene una secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 1-45,
- b) una VHCDR2 que tiene una secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 46-81, y
- c) una VHCDR3 que tiene una secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 82-109; y

en donde la VL comprende:

- a) una VLCDR1 que tiene una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 110-124,
- b) una VLCDR2 que tiene una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 125-140, y
- c) una VLCDR3 que tiene una secuencia establecida en las SEQ ID NO: 141-166.

16. Un ácido nucleico aislado CARACTERIZADO porque codifica una proteína de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, la reivindicación 14, o la reivindicación 15.

17. Un vector de expresión CARACTERIZADO porque comprende el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 16.

18. Una célula hospedadora procariota o eucariota CARACTERIZADA porque comprende el vector de la reivindicación 17.

19. Un virus oncolítico CARACTERIZADO porque codifica el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17.
20. Un método para la producción de una proteína recombinante, CARACTERIZADO porque comprende los pasos de expresar un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 16 en una célula hospedadora procariota o eucariota y recuperar la proteína de la célula o el sobrenadante del cultivo celular.
21. Un método para el tratamiento de un sujeto que padece cáncer, una infección crónica, o una enfermedad inflamatoria, CARACTERIZADO porque comprende el paso de administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de la proteína de unión al antígeno de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 3.
22. El método de la reivindicación 21, CARACTERIZADO porque el cáncer es un cáncer sólido.
23. El método de la reivindicación 21, CARACTERIZADO porque el cáncer es un cáncer hematológico.
24. Un método para modular la función del sistema inmunitario en un sujeto que lo necesita, CARACTERIZADO porque comprende el paso de poner en contacto una población de células inmunitarias del sujeto con una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de la proteína de unión al antígeno de la reivindicación 1, bajo condiciones tales que el sistema inmunitario es modulado.
25. Un método para inducir o potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto que lo necesita, CARACTERIZADO porque comprende el paso de administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión al antígeno, en donde se genera una respuesta inmunitaria contra un antígeno tumoral.
26. El método de la reivindicación 24 o la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque el sujeto es un humano.

27. El método de la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque la proteína de unión al antígeno comprende un anticuerpo bi-específico o una proteína de unión al antígeno formadora de complejos.

28. El método de la reivindicación 27, CARACTERIZADO porque la proteína de unión al antígeno, el anticuerpo bi-específico, o la proteína de unión al antígeno formadora de complejos se administra en una cantidad suficiente para lograr 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 de las siguientes acciones en el sujeto:

- a) reducción de la actividad de la ATPasa de CD39 en una población de células blanco;
- b) reducción de la supresión de las células T reguladoras de la actividad de las células T efectoras;
- c) reducción de los niveles de células T reguladoras;
- d) activación de las células T efectoras;
- e) inducción o potenciamiento de la proliferación de las células T efectoras;
- f) inhibición del crecimiento del tumor; y/o
- g) inducción de la regresión del tumor.

29. El método de la reivindicación 28, CARACTERIZADO porque la población de células blanco comprende células T, células B, monocitos, macrófagos, células dendríticas, células supresoras derivadas de mieloides, y/o células tumorales.

30. El método de la reivindicación 25, en CARACTERIZADO porque además comprende una o más de las siguientes acciones:

- a) administrar quimioterapia;
- b) administrar terapia de radiación; y/o
- c) administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales.

31. El método de la reivindicación 30, CARACTERIZADO porque dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales comprenden uno o más agentes inmunoestimuladores.

32. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque dichos uno o más agentes inmunoestimuladores comprenden un antagonista para un receptor inhibidor de una célula inmunitaria.

33. El método de la reivindicación 32, CARACTERIZADO porque el receptor inhibidor es al menos uno de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, neuritina, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, y/o un receptor del tipo inmunoglobulina de célula de exterminio (KIR).

34. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque dichos uno o más agentes inmunoestimuladores comprenden un agonista de un receptor co-estimulador de una célula inmunitaria.

35. El método de la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque el receptor co-estimulador es OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1, ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, o un ligando de CD83.

36. El método de la reivindicación 35, CARACTERIZADO porque el receptor o ligando coestimulador LFA-1 además comprende un CD18 de cadena β del LFA-1 y/o un CD11a de cadena α del LFA-1.

37. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque dichos uno o más agentes inmunoestimuladores comprenden una citoquina.

38. El método de la reivindicación 37, CARACTERIZADO porque la citoquina es al menos una de IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15 y/o IL-21.

39. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque dichos uno o más agentes inmunoestimuladores comprenden un virus oncolítico.

40. El método de la reivindicación 39, CARACTERIZADO porque el virus oncolítico es un virus del herpes simple, un virus de la estomatitis vesicular, un adenovirus, un virus de la enfermedad de Newcastle, un virus vaccinia, o un virus maraba.

41. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque dichos uno o más agentes inmunoestimuladores comprenden una célula T diseñada con receptor de antígeno quimérico.

42. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque dichos uno o más agentes inmunoestimuladores comprenden un anticuerpo bi o multiespecífico dirigido a células T.

43. El método de la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales comprenden al menos una trampa para un agente inmunosupresor.

44. El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO porque dicha al menos una trampa para un agente inmunosupresor comprende al menos uno de las siguientes: anticuerpo anti-TGF-beta, una trampa de receptor TGFb, un anticuerpo anti-IL-10 y/o una trampa de receptor anti-IL-10, y/o una trampa de anticuerpo anti-IL-35 y/o una trampa de receptor anti-IL-35.

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 3-44, CARACTERIZADO porque la administración de la composición farmacéutica genera inducción o potenciamiento de la proliferación de una célula T efectora, o modulación de I-kappaB y/o NF- κB en la célula T, o modulación de la actividad de CD39 en la célula T, o señalización inducida por receptor de célula T en una célula T efectora, o una combinación de los mismos.

46. Un método de cribado para un compuesto de ensayo que comprende una proteína de unión al antígeno de la reivindicación 1 capaz de inhibir una actividad de CD39, CARACTERIZADO porque comprende los pasos de:

poner en contacto una muestra de ensayo que contiene CD39 con un compuesto de ensayo; y

comparar la actividad de la muestra de ensayo con una muestra de control;

mediante el cual una disminución en la actividad de CD39 en la muestra de ensayo comparada con la muestra de control identifica el compuesto como un compuesto que inhibe la actividad de CD39.

47. El método de la reivindicación 46, CARACTERIZADO porque la muestra de control comprende una muestra que no está en contacto con un compuesto de ensayo.

48. Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39), CARACTERIZADA porque comprende una región variable de la cadena pesada (VH) y una región variable de la cadena liviana (VL),

en donde la VH comprende al menos una de:

a) una VHCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica con la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 1-45,

b) una VHCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica con la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 46-81, y

c) una VHCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica con la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 82-109; y

en donde la VL comprende al menos una de:

a) una VLCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica con la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 110-124,

b) una VLCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica con la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 125-140, y

c) una VLCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica con la secuencia establecida en las SEQ ID NOs 141-166.

49. Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39), CARACTERIZADA porque comprende una región variable de la cadena pesada (VH) y una región variable de la cadena liviana (VL),

en donde la VH comprende al menos una de:

- a) una VHCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos que es homóloga a la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 1-45,
- b) una VHCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos que es homóloga a la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 46-81, y
- c) una VHCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos que es homóloga a la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 82-109; y

en donde la VL comprende al menos una de:

- a) una VLCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos que es homóloga a la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 110-124,
- b) una VLCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos que es homóloga a la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 125-140, y
- c) una VLCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos que es homóloga a la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 141-166.

50. Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39), CARACTERIZADA porque comprende una cadena pesada y una cadena liviana, en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas que tienen una secuencia que consiste en una de 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, o SEQ ID NO: 295 y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas que tienen una secuencia que consiste en una de 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, o SEQ ID NO: 296.

51. Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39), CARACTERIZADA porque comprende una cadena pesada y una cadena liviana:

a) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 255, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 256;

b) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 257, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 258;

c) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 259, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 260;

d) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 261, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 262;

e) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 263, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 264;

f) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 265, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 266;

g) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 267, y en donde la cadena liviana

comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 268;

h) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 269, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 270;

i) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 271, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 272;

j) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 273, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 274;

k) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 275, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 276;

l) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 277, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 278

m) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 279, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 280;

n) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 281, y en donde la cadena liviana

comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 282;

o) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 283, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 284;

p) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 285, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 286;

q) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 287, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 288;

r) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 289, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 290;

s) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 291, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 292;

t) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 293, y en donde la cadena liviana comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 294; o

u) en donde la cadena pesada comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 295, y en donde la cadena liviana

comprende una o más moléculas, cada una de ellas con una secuencia que consiste en la SEQ ID NO: 296.

52. Un ácido nucleico aislado CARACTERIZADO porque codifica una proteína de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 48-51.

53. Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39), CARACTERIZADA porque comprende una región variable de la cadena pesada (VH) y una región variable de la cadena liviana (VL), VH y/o VL que comprende 1, 2, 3, 4, 5, o 6 de las siguientes:

- a) una secuencia VHCDR1 que comprende:
 - (i) una secuencia CDRH1 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;
 - (ii) 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;
 - (iii) 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;
 - (iv) 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;
 - (v) una secuencia CDR-H1 según Chothia definida por la secuencia consenso G-G-T-F- v_5 - v_6 -Y (SEQ ID NOS: 17-22 y 24), donde v_5 es S, G, o E y v_6 es S, K, R, o S; o
 - (vi) una secuencia CDR-H1 según Chothia consenso 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,
- b) un secuencia VHCDR2 que comprende:

- (i) una secuencia CDR-H2 según Kabat definida por la secuencia consenso ε_1 -I-N-P- ε_5 - ε_6 -G-S-T- ε_{10} -Y-A-Q-K-F-Q-G (SEQ ID NOS: 63-66 y 68), donde ε_1 es K, S, R, o V; ε_5 es L, R, o S; ε_6 es G o V; y ε_{10} es S o W;
 - (ii) una secuencia CDR-H2 según Kabat definida por la secuencia consenso G-I- α_3 - α_4 - α_5 - α_6 -G-T-A-N-Y-A-Q-K-F-Q-G (SEQ ID NOS: 69-72), 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;
 - (iii) 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;
 - (iv) 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;
 - (v) 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; o
 - (vi) 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,
- c) una secuencia VHCDR3 que comprende:
- (i) una secuencia CDR-H3 definida por la secuencia consenso G-K-R-E-G-G-T-E-Y-L-R-Y₁₂ (SEQ ID NOS: 82-86), donde Y₁₂ es H, K, S, N, o V;
 - (ii) 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; o
 - (iii) una secuencia CDR-H3 definida por la secuencia consenso G-G-A-K-Y-A- Θ_7 - Θ_8 - Θ_9 -G-M-D-V (SEQ ID NOS: 87-93), donde Θ_7 es S, V, G, o R; Θ_8 es T, Q, K, G, o R; y Θ_9 es Y, H, L, o W,
- d) una secuencia VLCDR1 que comprende:

- (i) 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;
 - (ii) una secuencia CDR-L1 definida por la secuencia consenso Θ_1 -A-S-Q- Θ_5 - Θ_6 - Θ_7 - Θ_8 - Θ_9 -L- Θ_{11} (SEQ ID NOS: 118 y 120-123), donde Θ_1 es Q o R; Θ_5 es D o S; Θ_6 es I o V; Θ_7 es G o S; Θ_8 es N, R, o S; Θ_9 es N, Y, o W; y Θ_{11} es A o N; o
 - (iii) una secuencia CDR-L1 definida por la secuencia consenso K-S-S- Γ_4 -S-V-L- Γ_8 -S- Γ_{10} -N-N-K-N-Y-L-A (SEQ ID NOS: 115-117), donde Γ_4 es Q, R o K; Γ_8 es F o Y; y Γ_{10} es S o N,
- e) una secuencia VLCDR2 que comprende:
- (i) 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;
 - (ii) una secuencia CDR-L2 definida por la secuencia consenso D-A-S- χ_4 -R-A-T (SEQ ID NOS: 138 y 139), donde χ_4 es N o K; o
 - (iii) 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, y
- f) una secuencia VLCDR3 que comprende:
- (i) 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;
 - (ii) 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;
 - (iii) 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; o
 - (iv) una secuencia CDR-L3 definida por la secuencia consenso Q-Q- ω_3 -

$\omega_4\text{-}\omega_5\text{-}\omega_6\text{-P-}\omega_8\text{-T}$ (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.