

ANTICUERPOS QUE SE DIRIGEN AL GP120 DE VIH Y MÉTODOS DE USO

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio de acuerdo con los 35 U.S.C. § 119 (e) de la solicitud provisional de Estados Unidos No. 62/693,642, presentada el 3 de julio de 2018 y la solicitud provisional de EE. UU. No. 62/810,191, presentada el 25 de febrero de 2019, que se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los fines.

Listado de Secuencias

[0002] La solicitud instantánea contiene un Listado de Secuencias que se ha enviado electrónicamente en formato ASCII y se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 10 de junio de 2019, se llama 1232_P2F_SL.txt y tiene un tamaño de 899.216 bytes.

Campo

[0003] Esta divulgación se refiere a anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos para el tratamiento y/o prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Antecedentes

[0004] La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y las enfermedades relacionadas son un problema de salud pública importante en todo el mundo. La mayoría de las terapias aprobadas actualmente para la infección por VIH se dirigen a la transcriptasa reversa viral, las enzimas proteasas y la integrasa. Sin embargo, la resistencia del VIH a estos fármacos existentes, la toxicidad a largo plazo y la falta de adherencia del paciente a los regímenes de dosificación diaria se han asociado con estas terapias. Por lo tanto, es importante descubrir y desarrollar nuevos anticuerpos anti-VIH con propiedades ventajosas adecuadas para usos terapéuticos.

[0005] El documento WO 2012/158948 describe anticuerpos humanos anti-VIH derivados de células B de memoria de donantes infectados por VIH, que son capaces de inhibir la infección por especies de VIH-1 de una pluralidad de clados. Los anticuerpos anti-VIH también se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2005/058963, WO 2013/090644, WO 2014/063059 y EP 0690132B1. El uso terapéutico de los anticuerpos puede estar limitado debido a su cobertura viral, farmacocinética, poliespecificidad y otras propiedades

intrahospitalarias. Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos anticuerpos anti-VIH para usos terapéuticos.

Resumen

[0006] La presente divulgación proporciona composiciones para tratar o prevenir VIH. Más específicamente, se proporcionan en el presente documento anticuerpos que se unen a la glicoproteína gp120 de la envoltura (Env) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (gp120). Esta divulgación proporciona anticuerpos anti-VIH y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, incluyendo anticuerpos anti-VIH y fragmentos de unión a antígeno de los mismos ampliamente neutralizantes, composiciones farmacéuticas que contienen dichos anticuerpos y fragmentos de los mismos, y métodos para usar estos anticuerpos y fragmentos de los mismos en el tratamiento y prevención de la infección por VIH.

[0007] En un aspecto, esta divulgación proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1). El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de VH y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende CDRs de VL. En algunas realizaciones, los CDRs de VH y los CDRs de VL tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; SEQ ID NOs.: 159, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; SEQ ID NOs.: 137, 160, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; SEQ ID NOs.: 137, 161, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; SEQ ID NOs.: 137, 162, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; SEQ ID NOs.: 137, 163, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; SEQ ID NOs.: 137, 138, 164, 140, 141, y 142, respectivamente; SEQ ID NOs.: 159, 138, 164, 140, 141, y 142, respectivamente; SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 165, y 142, respectivamente; SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 166, y 142, respectivamente; SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 167, y 142, respectivamente; SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 168, y 142, respectivamente; SEQ ID NOs.: 137, 138, 154, 140, 141, y 142, respectivamente, o SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 570, 141, y 142, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende en la región marco 3 (FR3) de la VH en la posición correspondiente a74a, 74b, 74c, y 74d (Numeración Kabat) la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 453 o SEQ ID NO: 627. En algunos, las CDR de VH y las CDR de VL tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, en las que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo

comprende en la región marco 3 (FR3) de la VH en la posición correspondiente a 74a, 74b, 74c y 74d (numeración Kabat) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 627.

En algunos casos, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una FR3 de la VH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 628) o

RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 629). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una FR3 de la VH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 629). En algunas, las CDR de VH y las CDR de VL tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, en las que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una FR3 de VH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 629).

[0008] En otro aspecto, los CDRs de VH y CDRs de VL tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; o SEQ ID NOs.: 153, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente. En ciertos casos, la VH de este anticuerpo tiene uno o más de: histidina en la posición 3, serina en la posición 5, glutamina en la posición 72, tirosina en la posición 76, valina en la posición 82c, isoleucina en la posición 89 (posición de numeración de acuerdo a Kabat). En ciertos casos, la VL de este anticuerpo tiene uno o más de: arginina en la posición 14, alanina en la posición 60, valina en la posición 83, y isoleucina en la posición 98 (posición de numeración de acuerdo a Kabat). En algunos casos, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende en la región marco 3 (FR3) de la VH en la posición correspondiente a 74a, 74b, 74c, y 74d (Numeración Kabat) la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 453 o SEQ ID NO: 627. En algunos casos, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una FR3 de la VH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 628) o

RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 629). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una FR3 de la VH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 629). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y comprende en la región marco 3 (FR3) de VH en la posición

correspondiente a 74a, 74b, 74c y 74d (numeración de Kabat) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 627. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y comprende una FR3 de la VH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

RVSLTRHASFDFTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 629). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y comprende una FR3 de la VH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: RVSLTRHASFDFTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 629), y comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 278. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, tal como el 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, como el 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 278, y comprende una FR3 de la VH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: RVSLTRHASFDFTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 629). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, tal como el 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 477, y comprende una FR3 de la VH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: RVSLTRHASFDFTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 629), y comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 278.

[0009] Los anticuerpos anteriores pueden comprender además una VH con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o 18) de los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (numeración de posición de acuerdo a Kabat): valina

en la posición 5, ácido glutámico en la posición 10, lisina en la posición 12, lisina en la posición 23, asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, treonina en la posición 68, metionina en la posición 69, histidina en la posición 72, fenilalanina en la posición 76, alanina en la posición 78, serina en la posición 82a, arginina en la posición 82b, treonina en la posición 89, tirosina en la posición 99, glutamina en la posición 105, o metionina en la posición 108. En ciertas realizaciones, el anticuerpo puede comprender además una VH con los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (numeración de posición de acuerdo a Kabat): asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 72 y tirosina en la posición 99 (por ejemplo, asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 73 y tirosina en la posición 98, en donde las posiciones de los aminoácidos son con respecto a SEQ ID NO: 477). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una VH con los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (numeración de posición de acuerdo a Kabat): asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 72 y tirosina en la posición 99 (por ejemplo, asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 73 y tirosina en la posición 98, en donde las posiciones de los aminoácidos son con respecto a SEQ ID NO: 477). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una VH con los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (numeración de posición de acuerdo a Kabat): asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 72, fenilalanina en la posición 74a y tirosina en la posición 99 (por ejemplo, asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 73, fenilalanina en la posición 76 y tirosina en la posición 98, en donde las posiciones de los aminoácidos son con respecto a SEQ ID NO: 477). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como el 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 477 y a VL que es al

menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como el 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 278, y comprende una VH con los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (numeración de posición de acuerdo a Kabat): asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 72 y tirosina en la posición 99 (por ejemplo, asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 73 y tirosina en la posición 98, en donde las posiciones de los aminoácidos son con respecto a SEQ ID NO: 477). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como el 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como el 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 278, y comprende una VH con los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (numeración de posición de acuerdo a Kabat): asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 72, fenilalanina en la posición 74a y tirosina en la posición 99 (por ejemplo, asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 73, fenilalanina en la posición 76 y tirosina en la posición 98, en donde las posiciones de los aminoácidos son con respecto a SEQ ID NO: 477).

[0010] En algunas realizaciones, la VL comprende uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) de los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (posición de numeración de acuerdo a Kabat): arginina en la posición 18, lisina en la posición 39, prolina en la posición 40, treonina en la posición 56, serina en la posición 65, treonina en la posición 72, serina en la posición 76, serina en la posición 77, treonina en la posición 99, glicina en la posición 99, asparagina en la posición 103, o isoleucina en la posición 106. En otras realizaciones, la VL comprende uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) de los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (posición de numeración de acuerdo a Kabat): arginina en la posición 18, alanina en la posición 19, serina en la posición 65, treonina o histidina en la posición 72, lisina en la posición 74, serina en la posición 76, serina en la posición 77,

fenilalanina en la posición 98, o glicina en la posición 99. En ciertas realizaciones, la VL comprende una alanina en la posición 19 (numeración de Kabat). En aún otras realizaciones, la VH comprende uno o más de los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (posición de numeración de acuerdo a Kabat): histidina en la posición 72, fenilalanina en la posición 76, o fenilalanina en la posición 74a. En otras realizaciones, la VL comprende uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) de los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (posición de numeración de acuerdo a Kabat): arginina en la posición 18, alanina en la posición 19, serina en la posición 65, treonina en la posición 72, serina en la posición 76, serina en la posición 77, fenilalanina en la posición 98, o glicina en la posición 99. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 278, y comprende una VH con los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (numeración de posición de acuerdo a Kabat): asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 72, fenilalanina en la posición 76, y fenilalanina en la posición 74a, y tirosina en la posición 99 (por ejemplo, asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 73, fenilalanina en la posición 76 y tirosina en la posición 98, en donde las posiciones de aminoácidos son con respecto a SEQ ID NO: 477). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 278, y comprende una VL con una alanina en la posición 19

(numeración Kabat). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 278, y comprende una VH con los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (numeración de posición de acuerdo a Kabat): asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 72, fenilalanina en la posición 76, y fenilalanina en la posición 74a, y tirosina en la posición 99, y comprende una VL con los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (numeración de posición de acuerdo a Kabat): alanina en la posición 19.

[0011] En ciertas realizaciones, la VL comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEQ ID NOs.: 332 a 342. En algunos casos, el anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 humano. En ciertas realizaciones, la región Fc de IgG1 humano es IgG1m17 (SEQ ID NO: 348).

[0012] El anticuerpo anterior o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende además una región Fc de IgG1 humano que comprende (posición numerada según la numeración de la UE): (i) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 330; (ii) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434; (iii) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434; (iv) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, leucina en la posición 330, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434; (v) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 330, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434; o (vi) leucina en la posición 243, prolina en la posición 292, leucina en la posición 300, isoleucina en la posición 305, leucina en la posición 396, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende además una región Fc de IgG1 humana que comprende (posición numerada según la numeración de la UE): ácido

aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 330, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente y comprende además una región Fc de IgG1 humana. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente y comprende además una región Fc de IgG1 humana que comprende (posición numerada según la numeración de la UE): ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 330, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 278 y comprende además una región Fc de IgG1 humana. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 278 y comprende además una región Fc de IgG1 humana que comprende (posición numerada según la numeración de la UE): ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 330, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434.

[0013] En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera kappa humana. En algunos casos, la región constante de cadena ligera kappa humana es Km3 (SEQ ID NO:351). En cierta realización, la región constante de cadena ligera kappa humana es Km3 (SEQ ID NO: 351). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente y comprende además la región constante de cadena ligera kappa humana Km3 (SEQ ID NO: 351). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 278 y comprende además la región constante de cadena ligera kappa humana Km3 (SEQ ID NO: 351). En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 278 y comprende además una región Fc de IgG1 humana que comprende (posición numerada según la numeración de la UE): ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 330, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434, y la región constante de cadena ligera kappa humana Km3 (SEQ ID NO: 351).

[0014] En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene una vida media en suero mejorada, extendida, potenciada o aumentada en un mamífero (por ejemplo, en un primate no humano, en un humano) en comparación con otros anticuerpos anti-VIH, como el Anticuerpo A. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de

unión a antígeno tiene una vida media en suero en un humano de al menos aproximadamente 3 días, por ejemplo, al menos aproximadamente 4 días, al menos aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 6 días, al menos aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 8 días, al menos aproximadamente 9 días, al menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente 12 días, al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 16 días, al menos aproximadamente 18 días, al menos aproximadamente 20 días, al menos aproximadamente 21 días, al menos aproximadamente 24 días, al menos aproximadamente 28 días, al menos aproximadamente 30 días, o más. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene una potencia de destrucción mejorada, potenciada o aumentada de las células infectadas por el VIH en comparación con otros anticuerpos anti-VIH, como el Anticuerpo A. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y tiene una vida media en suero mejorada, extendida, potenciada o aumentada en un mamífero (por ejemplo, en un primate no humano, en un humano) en comparación con otros anticuerpos anti-VIH, como el anticuerpo A. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y tiene una potencia de destrucción mejorada, potenciada o aumentada de las células infectadas por el VIH en comparación con otros anticuerpos anti-VIH, como el Anticuerpo A

[0015] En otro aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a la glicoproteína gp120 de envoltura de VIH-1. El anticuerpo comprende una VH que comprende CDRs de VH 1-3 y una VL que comprende CDRs de VL 1-3, en donde los CDRs de VH 1-3 y CDRs de VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; o SEQ ID NOs.: 153, 138, 154, 140, 141, y 142, respectivamente. El anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 humano que comprende (posición numerada según la numeración de la UE): (i) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 330; (ii) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434; (iii) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434; (iv) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, leucina en la posición 330, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434; (v) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la

posición 330, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434; o (vi) leucina en la posición 243, prolina en la posición 292, leucina en la posición 300, isoleucina en la posición 305, leucina en la posición 396, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR de VH 1-3 y una VL que comprende CDR de VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NO. 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, en donde el anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 humana que comprende (posición numerada según la numeración de la UE): ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 330, leucina en la posición 428 y serina en la posición 434.

[0016] En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende una alanina en la posición 19 (Numeración Kabat). En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende en la región marco 3 (FR3) de la VH en las posiciones correspondientes a 74a, 74b, 74c, y 74d (Numeración Kabat) la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:453 o SEQ ID NO: 627. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende en la región marco 3 (FR3) de VH en las posiciones correspondientes a 74a, 74b, 74c y 74d (numeración Kabat) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 627. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una FR3 de la VH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 628) o RVSLTRHASFDFTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 629). En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una FR3 de la VH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos: RVSLTRHASFDFTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 629). En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEQ ID NOs.: 332 a 342. En algunos casos, el anticuerpo comprende una VH y una VL que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 182 y 223, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende una VH y una VL que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 220 y 276, respectivamente. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH y VL que tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ ID NOs: 477 y 278, respectivamente. En otras realizaciones, la región Fc de IgG1 humano es IgG1m17 (SEQ ID NO: 348). En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera kappa humana. En ciertos casos, la región constante de cadena ligera kappa humana es Km3 (SEQ ID NO: 351).

[0017] En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene una vida media en suero mejorada, extendida, potenciada o aumentada en un mamífero (por ejemplo, en un primate no humano, en un humano) en comparación con otros anticuerpos anti-VIH, como el Anticuerpo A y/o el Anticuerpo B. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene una vida media en suero en un humano de al menos aproximadamente 3 días, por ejemplo, al menos aproximadamente 4 días, al menos aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 6 días, al menos aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 8 días, al menos aproximadamente 9 días, al menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente 12 días, al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 16 días, al menos aproximadamente 18 días, al menos aproximadamente 20 días, al menos aproximadamente 21 días, al menos aproximadamente 24 días, al menos aproximadamente 28 días, al menos aproximadamente 30 días, o más. En algunas realizaciones, el anticuerpo tiene una potencia de destrucción mejorada, potenciada o aumentada de las células infectadas por el VIH en comparación con otros anticuerpos anti-VIH, como el Anticuerpo A y/o el Anticuerpo B. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, en las que el anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 humana comprende (posición numerada de acuerdo con la numeración de la UE): leucina en la posición 428 y serina en la posición 434, y tiene una vida media en suero mejorada, extendida, potenciada o aumentada en un mamífero (por ejemplo, en un primate no humano, en un humano) en comparación con otros anticuerpos anti-VIH, como el anticuerpo A y / o el anticuerpo B. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, en las que el anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 humana comprende (posición numerada según la numeración de la UE): ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 330, y tiene una potencia de destrucción mejorada, potenciada o aumentada de las células infectadas por el VIH en comparación con otros anticuerpos anti-VIH, como el Anticuerpo A y/o el Anticuerpo B.

[0018] En aún otro aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta, respectivamente: (1) SEQ ID NOs.: 184 y 223; (2) SEQ ID NOs.: 185

y 223; (3) SEQ ID NOs.: 182 y 225; (4) SEQ ID NOs.: 185 y 225; (5) SEQ ID NOs.: 186 y 223; (6) SEQ ID NOs.: 187 y 223; (7) SEQ ID NOs.: 188 y 223; (8) SEQ ID NOs.: 189 y 223; (9) SEQ ID NOs.: 190 y 223; (10) SEQ ID NOs.: 191 y 223; (11) SEQ ID NOs.: 192 y 223; (12) SEQ ID NOs.: 193 y 223; (13) SEQ ID NOs.: 194 y 223; (14) SEQ ID NOs.: 195 y 223; (15) SEQ ID NOs.: 196 y 223; (16) SEQ ID NOs.: 197 y 223; (17) SEQ ID NOs.: 198 y 223; (18) SEQ ID NOs.: 199 y 223; (19) SEQ ID NOs.: 200 y 223; (20) SEQ ID NOs.: 201 y 223; (21) SEQ ID NOs.: 202 y 223; (22) SEQ ID NOs.: 203 y 223; (23) SEQ ID NOs.: 204 y 223; (24) SEQ ID NOs.: 205 y 223; (25) SEQ ID NOs.: 206 y 223; (26) SEQ ID NOs.: 207 y 223; (27) SEQ ID NOs.: 208 y 223; (28) SEQ ID NOs.: 209 y 223; (29) SEQ ID NOs.: 182 y 226; (30) SEQ ID NOs.: 182 y 227; (31) SEQ ID NOs.: 182 y 229; (32) SEQ ID NOs.: 182 y 230; (33) SEQ ID NOs.: 182 y 231; (34) SEQ ID NOs.: 182 y 232; (35) SEQ ID NOs.: 182 y 233; (36) SEQ ID NOs.: 182 y 234; (37) SEQ ID NOs.: 182 y 235; (38) SEQ ID NOs.: 182 y 236; (39) SEQ ID NOs.: 182 y 237; (40) SEQ ID NOs.: 182 y 238; (41) SEQ ID NOs.: 182 y 239; (42) SEQ ID NOs.: 182 y 240; (43) SEQ ID NOs.: 182 y 241; (44) SEQ ID NOs.: 182 y 242; (45) SEQ ID NOs.: 182 y 243; (46) SEQ ID NOs.: 182 y 244; (47) SEQ ID NOs.: 182 y 245; (48) SEQ ID NOs.: 182 y 246; (49) SEQ ID NOs.: 182 y 247; (50) SEQ ID NOs.: 182 y 248; (51) SEQ ID NOs.: 182 y 249; (52) SEQ ID NOs.: 182 y 250; (53) SEQ ID NOs.: 182 y 251; (54) SEQ ID NOs.: 182 y 252; (55) SEQ ID NOs.: 182 y 253; (56) SEQ ID NOs.: 210 y 238; (57) SEQ ID NOs.: 211 y 238; (58) SEQ ID NOs.: 212 y 238; (59) SEQ ID NOs.: 210 y 240; (60) SEQ ID NOs.: 211 y 240; (61) SEQ ID NOs.: 212 y 240; (62) SEQ ID NOs.: 213 y 223; (63) SEQ ID NOs.: 214 y 223; (64) SEQ ID NOs.: 215 y 223; (65) SEQ ID NOs.: 216 y 223; (66) SEQ ID NOs.: 217 y 223; (67) SEQ ID NOs.: 218 y 223; (68) SEQ ID NOs.: 182 y 254; (69) SEQ ID NOs.: 213 y 254; (70) SEQ ID NOs.: 214 y 254; (71) SEQ ID NOs.: 215 y 254; (72) SEQ ID NOs.: 216 y 254; (73) SEQ ID NOs.: 217 y 254; (74) SEQ ID NOs.: 218 y 254; (75) SEQ ID NOs.: 182 y 255; (76) SEQ ID NOs.: 213 y 255; (77) SEQ ID NOs.: 214 y 255; (78) SEQ ID NOs.: 215 y 255; (79) SEQ ID NOs.: 216 y 255; (80) SEQ ID NOs.: 217 y 255; (81) SEQ ID NOs.: 218 y 255; (82) SEQ ID NOs.: 182 y 256; (83) SEQ ID NOs.: 213 y 256; (84) SEQ ID NOs.: 214 y 256; (85) SEQ ID NOs.: 215 y 256; (86) SEQ ID NOs.: 216 y 256; (87) SEQ ID NOs.: 217 y 256; (88) SEQ ID NOs.: 218 y 256; (89) SEQ ID NOs.: 182 y 257; (90) SEQ ID NOs.: 213 y 257; (91) SEQ ID NOs.: 214 y 257; (92) SEQ ID NOs.: 215 y 257; (93) SEQ ID NOs.: 216 y 257; (94) SEQ ID NOs.: 217 y 257; (95) SEQ ID NOs.: 218 y 257; (96) SEQ ID NOs.: 182 y 258; (97) SEQ ID NOs.: 213 y 258; (98) SEQ ID NOs.: 214 y 258; (99) SEQ ID NOs.: 215 y 258; (100) SEQ ID NOs.: 216 y 258; (101) SEQ ID NOs.: 217 y 258; (102) SEQ ID NOs.: 218 y 258; (103) SEQ ID NOs.: 182 y 259; (104) SEQ ID NOs.:

213 y 259; (105) SEQ ID NOs.: 214 y 259; (106) SEQ ID NOs.: 215 y 259; (107) SEQ ID NOs.: 216 y 259; (108) SEQ ID NOs.: 217 y 259; (109) SEQ ID NOs.: 218 y 259; (110) SEQ ID NOs.: 182 y 260; (111) SEQ ID NOs.: 182 y 261; (112) SEQ ID NOs.: 182 y 262; (113) SEQ ID NOs.: 182 y 263; (114) SEQ ID NOs.: 182 y 264; (115) SEQ ID NOs.: 182 y 265; (116) SEQ ID NOs.: 182 y 266; (117) SEQ ID NOs.: 182 y 267; (118) SEQ ID NOs.: 182 y 268; (119) SEQ ID NOs.: 182 y 269; (120) SEQ ID NOs.: 182 y 270; (121) SEQ ID NOs.: 182 y 271; (122) SEQ ID NOs.: 182 y 272; (123) SEQ ID NOs.: 219 y 273; (124) SEQ ID NOs.: 191 y 274; (125) SEQ ID NOs.: 182 y 275; (126) SEQ ID NOs.: 220 y 277; (127) SEQ ID NOs.: 182 y 278; (128) SEQ ID NOs.: 182 y 279; (129) SEQ ID NOs.: 182 y 280; (130) SEQ ID NOs.: 182 y 281; (131) SEQ ID NOs.: 182 y 282; (132) SEQ ID NOs.: 221 y 228; (133) SEQ ID NOs.: 221 y 283; (134) SEQ ID NOs.: 182 y 284; (135) SEQ ID NOs.: 221 y 285; (136) SEQ ID NOs.: 182 y 286; (137) SEQ ID NOs.: 221 y 287; (138) SEQ ID NOs.: 221 y 288; (139) SEQ ID NOs.: 221 y 289; (140) SEQ ID NOs.: 182 y 290; (141) SEQ ID NOs.: 221 y 291; (142) SEQ ID NOs.: 182 y 292; (143) SEQ ID NOs.: 221 y 293; (144) SEQ ID NOs.: 221 y 294; (145) SEQ ID NOs.: 221 y 295; (146) SEQ ID NOs.: 182 y 296; (147) SEQ ID NOs.: 221 y 297; (148) SEQ ID NOs.: 182 y 298; (149) SEQ ID NOs.: 221 y 299; (150) SEQ ID NOs.: 221 y 300; (151) SEQ ID NOs.: 221 y 301; (152) SEQ ID NOs.: 182 y 302; (153) SEQ ID NOs.: 221 y 303; (154) SEQ ID NOs.: 182 y 304; (155) SEQ ID NOs.: 221 y 305; (156) SEQ ID NOs.: 182 y 306; (157) SEQ ID NOs.: 182 y 307; (158) SEQ ID NOs.: 182 y 308; (159) SEQ ID NOs.: 182 y 309; (160) SEQ ID NOs.: 220 y 310; (161) SEQ ID NOs.: 220 y 311; (162) SEQ ID NOs.: 182 y 228; (163) SEQ ID NOs.: 465 y 276; (164) SEQ ID NOs.: 466 y 276; (166) SEQ ID NOs.: 182 y 479; (167) SEQ ID NOs.: 465 y 479; (168) SEQ ID NOs.: 466 y 479; (169) SEQ ID NOs.: 182 y 480; (170) SEQ ID NOs.: 465 y 480; (171) SEQ ID NOs.: 466 y 480; (172) SEQ ID NOs.: 182 y 481; (173) SEQ ID NOs.: 182 y 482; (174) SEQ ID NOs.: 465 y 482; (175) SEQ ID NOs.: 466 y 482; (176) SEQ ID NOs.: 182 y 483; (177) SEQ ID NOs.: 182 y 484; (178) SEQ ID NOs.: 465 y 484; (179) SEQ ID NOs.: 466 y 484; (180) SEQ ID NOs.: 182 y 485; (181) SEQ ID NOs.: 182 y 486; (182) SEQ ID NOs.: 465 y 486; (183) SEQ ID NOs.: 466 y 486; (184) SEQ ID NOs.: 182 y 487; (185) SEQ ID NOs.: 182 y 488; (186) SEQ ID NOs.: 465 y 488; (187) SEQ ID NOs.: 466 y 488; (188) SEQ ID NOs.: 182 y 489; (189) SEQ ID NOs.: 465 y 489; (190) SEQ ID NOs.: 466 y 489; (191) SEQ ID NOs.: 182 y 491; (192) SEQ ID NOs.: 465 y 491; (193) SEQ ID NOs.: 466 y 491; (194) SEQ ID NOs.: 182 y 492; (195) SEQ ID NOs.: 465 y 492; (196) SEQ ID NOs.: 466 y 492; (197) SEQ ID NOs.: 182 y 493; (198) SEQ ID NOs.: 182 y 494; (199) SEQ ID NOs.: 465 y 494; (200) SEQ ID NOs.: 466 y 494; (201) SEQ ID NOs.: 182 y 277;

(202) SEQ ID NOs.: 465 y 277; (203) SEQ ID NOs.: 466 y 277; (204) SEQ ID NOs.: 182 y 495; (205) SEQ ID NOs.: 465 y 495; (206) SEQ ID NOs.: 466 y 495; (207) SEQ ID NOs.: 182 y 496; (208) SEQ ID NOs.: 465 y 496; (209) SEQ ID NOs.: 466 y 496; (210) SEQ ID NOs.: 182 y 497; (211) SEQ ID NOs.: 465 y 497; (212) SEQ ID NOs.: 466 y 497; (213) SEQ ID NOs.: 182 y 498; (214) SEQ ID NOs.: 182 y 499; (215) SEQ ID NOs.: 465 y 499; (216) SEQ ID NOs.: 466 y 499; (217) SEQ ID NOs.: 182 y 500; (218) SEQ ID NOs.: 182 y 501; (219) SEQ ID NOs.: 465 y 501; (220) SEQ ID NOs.: 466 y 501; (221) SEQ ID NOs.: 182 y 502; (222) SEQ ID NOs.: 182 y 503; (223) SEQ ID NOs.: 182 y 504; (224) SEQ ID NOs.: 182 y 505; (225) SEQ ID NOs.: 182 y 506; (226) SEQ ID NOs.: 182 y 507; (227) SEQ ID NOs.: 182 y 508; (228) SEQ ID NOs.: 182 y 509; (229) SEQ ID NOs.: 182 y 510; (230) SEQ ID NOs.: 182 y 511; (231) SEQ ID NOs.: 182 y 512; (232) SEQ ID NOs.: 182 y 513; (233) SEQ ID NOs.: 182 y 514; (234) SEQ ID NOs.: 182 y 515; (235) SEQ ID NOs.: 467 y 223; (236) SEQ ID NOs.: 468 y 223; (237) SEQ ID NOs.: 469 y 223; (238) SEQ ID NOs.: 470 y 223; (239) SEQ ID NOs.: 471 y 223; (240) SEQ ID NOs.: 472 y 223; (241) SEQ ID NOs.: 473 y 223; (242) SEQ ID NOs.: 474 y 223; (243) SEQ ID NOs.: 475 y 223; (244) SEQ ID NOs.: 476 y 223; (245) SEQ ID NOs.: 182 y 516; (246) SEQ ID NOs.: 182 y 276; (247) SEQ ID NOs.: 182 y 569; (248) SEQ ID NOs.: 477 y 223; (249) SEQ ID NOs.: 477 y 278; (250) SEQ ID NOs.: 477 y 292; o (251) SEQ ID NOs.: 478 y 276.

[0019] En algunas realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 182 y 275, respectivamente. En otras realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 182 y 278, respectivamente. En algunas realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 182 y 223, respectivamente. En otras realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 182 y 292, respectivamente. En ciertas realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 465 y 276, respectivamente. En otras realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 466 y 276, respectivamente. En ciertas realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 182 y 491, respectivamente. En algunas realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 465 y 491, respectivamente. En otras realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 466 y 491, respectivamente. En ciertas realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 182 y 493, respectivamente. En algunas realizaciones, las VH y VL comprenden la

secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 220 y 276, respectivamente. En otras realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 182 y 516, respectivamente. En otras realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 182 y 276, respectivamente. En otras realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 182 y 569, respectivamente. En algunas realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 477 y 223, respectivamente. En algunas realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 477 y 278, respectivamente. En algunas realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 477 y 292, respectivamente. En otras realizaciones, las VH y VL comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 478 y 276, respectivamente.

[0020] En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 181-221 y 465-478 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 222-311, 479-516 y 569. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 278.

[0021] En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende además una región Fc de IgG1 humano. En algunas instancias, la región Fc de IgG1 humano es IgG1m17 (SEQ ID NO:348). En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 humano que comprende (posición numerada según la numeración de la UE): (i) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 330; (ii) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332,

leucina en la posición 428, y serina en la posición 434; (iii) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434; (iv) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, leucina en la posición 330, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434; (v) ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 330, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434; o (vi) leucina en la posición 243, prolina en la posición 292, leucina en la posición 300, isoleucina en la posición 305, leucina en la posición 396, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera kappa humana. En ciertos casos, la región constante de cadena ligera kappa humana es Km3 (SEQ ID NO: 351).

[0022] En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene una vida media en suero mejorada, extendida, potenciada o aumentada en un mamífero (por ejemplo, en un primate no humano, en un humano) comparado con otros anticuerpos anti-VIH, tal como el Anticuerpo A y/o el Anticuerpo B. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene una vida media en suero en un humano de al menos aproximadamente 3 días, por ejemplo, al menos aproximadamente 4 días, al menos aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 6 días, al menos aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 8 días, al menos aproximadamente 9 días, al menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente 12 días, al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 16 días, al menos aproximadamente 18 días, al menos aproximadamente 20 días, al menos aproximadamente 21 días, al menos aproximadamente 24 días, al menos aproximadamente 28 días, al menos aproximadamente 30 días, o más. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene una potencia de destrucción mejorada, potenciada, o aumentada de células infectadas por VIH comparado con otros anticuerpos anti-VIH tal como el Anticuerpo A y/o el Anticuerpo B.

[0023] En otro aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada y la cadena ligera comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos expuestas en Tabla X y XI, respectivamente.

[0024] En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 2 y 49, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 2 y 100, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la

secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 42 y 101, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 2 y 103, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 2 y 117, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 517 y 101, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 518 y 101, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 2 y 542, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 517 y 542, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 518 y 542, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 2 y 544, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 2 y 567, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 2 y 568, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 529 y 49, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 529 y 103, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 529 y 117, respectivamente. En algunas realizaciones, las cadenas pesada y ligera tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs.: 530 y 101, respectivamente. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada (HC) que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1-47 y 517-530 y una cadena ligera (LC) que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 48-136 y 531-567. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada (HC) que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal

como 100%, idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 529 y una cadena ligera (LC) que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 103. En algunas realizaciones, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, o más, sitios de glicosilación unidos a N en la VL están sialilados. En algunas realizaciones, los sitios de glicosilación unidos a N en la VL tienen una ocupación de ácido siálico (por ejemplo, un glicano que comprende uno o dos residuos de ácido siálico terminales) de al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, o más.

[0025] En un aspecto relacionado, se proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende Regiones determinantes de complementariedad de VH 1-3 (CDRs 1-3) y (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende CDRs de VL 1-3, en donde los CDRs de VH 1-3 y los CDRs de VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: (i) SEQ ID NOs.: 159, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; (ii) SEQ ID NOs.: 137, 160, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; (iii) SEQ ID NOs.: 137, 161, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; (iv) SEQ ID NOs.: 137, 162, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; (v) SEQ ID NOs.: 137, 163, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; (vi) SEQ ID NOs.: 137, 138, 164, 140, 141, y 142, respectivamente; (vii) SEQ ID NOs.: 159, 138, 164, 140, 141, y 142, respectivamente; (viii) SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 165, y 142, respectivamente; (ix) SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 166, y 142, respectivamente; (x) SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 167, y 142, respectivamente; (xi) SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 168, y 142, respectivamente; (xii) SEQ ID NOs.: 137, 138, 154, 140, 141, y 142, respectivamente, o (xiii) SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y en donde al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, o más, sitios de glicosilación unidos a N en la VL están sialilados. En ciertas realizaciones, es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende regiones determinantes de complementariedad de VH 1-3 (CDR 1-3) y (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende CDR de VL 1-3, donde las CDR de VH 1-3 y las CDR

de VL 1-3 tienen las secuencias como se indica en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y en donde al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, o más de los sitios de glicosilación unidos a N en la VL están sialilados. En ciertas realizaciones, es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende regiones determinantes de complementariedad de VH 1-3 (CDR 1-3) y (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende CDR de VL 1-3, donde las CDR de VH 1-3 y las CDR de VL 1-3 tienen las secuencias como se indica en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, en donde comprende una VH con los siguientes aminoácidos en las posiciones indicadas (numeración de posición según Kabat): asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 72, fenilalanina en la posición 76 y fenilalanina en la posición 74a y tirosina en la posición 99 (por ejemplo, asparagina en la posición 28, arginina en la posición 30, tirosina en la posición 32, histidina en la posición 73, fenilalanina, posición 76 y tirosina en posición 98, en donde las posiciones de los aminoácidos son con respecto a la SEQ ID NO: 477), y en donde al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, o más de los sitios de glicosilación unidos a N en la VL están sialilados. En algunas realizaciones, los sitios de glicosilación unidos a N en la VL tienen una ocupación de ácido siálico (por ejemplo, uno o dos residuos de ácido siálico terminales) de al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, o más. En algunas realizaciones, la asparagina en la posición de aminoácido en VL 72 de acuerdo con Numeración Kabat (N72) está sialilada. En algunas realizaciones, los sitios de glicosilación unidos a N sialilados en la VL comprende de 1 a 5 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 4 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 3 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 2 residuos de ácido siálico. En algunas realizaciones, la VL están sialilados con ácido N-acetilneuramínico (NANA). En algunas realizaciones, los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras biantenarias. En algunas realizaciones, los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras de glicano unidas a N complejas. En algunas realizaciones, los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras de glicano unidas a N híbridas.

[0026] En un aspecto adicional, se proporciona un anticuerpo biespecífico que comprende: un primer brazo de unión a antígeno que se une a gp120, el primer brazo de unión a antígeno que comprende: (i) los CDRs de VH 1-3 y los CDRs de VL 1-3; o (ii) las VH y la VL de

cualquiera o las reivindicaciones 1 a 63; y un segundo brazo de unión a antígeno que se une a un segundo antígeno. En ciertas realizaciones, es un anticuerpo biespecífico que comprende: un primer brazo de unión a antígeno que se une a gp120, el primer brazo de unión a antígeno que comprende las CDR de 1-3 VH y las CDR de 1-3 VL como se indica en las SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y un segundo brazo de unión a antígeno que se une a un segundo antígeno. En ciertas realizaciones, es un anticuerpo biespecífico que comprende: un primer brazo de unión a antígeno que se une a gp120, el primer brazo de unión a antígeno que comprende la VH y la VL que comprende las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NOs: 477 y 278, respectivamente, y un segundo brazo de unión al antígeno que se une a un segundo antígeno. En algunas realizaciones, el segundo antígeno se selecciona del grupo que consiste en CD3, FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16); CD89, CCR5, CD4, gp41, receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, tres dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR3DL1), receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, tres dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR3DL1), receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR2DL1), receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 2 (KIR2DL2), receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 3 (KIR2DL3), receptor tipo lectina de célula asesina C1 (KLRC1), receptor tipo lectina de célula asesina C2 (KLRC2), receptor tipo lectina de célula asesina C3 (KLRC3), receptor tipo lectina de célula asesina C4 (KLRC4), receptor tipo lectina de célula asesina D1 (KLRD1), receptor tipo lectina de célula asesina K1 (KLRK1), receptor desencadenante de la citotoxicidad natural 3 (NCR3 o NKp30), receptor desencadenante de la citotoxicidad natural 2 (NCR2 o NK-p44), receptor desencadenante de la citotoxicidad natural 1 (NCR1 o NK-p46), CD226 (DNAM-1), molécula de célula T citotóxica y regulatoria (CRTAM o CD355), miembro de la familia de molécula de activación linfocítica de señalización 1 (SLAMF1), CD48 (SLAMF2), antígeno linfocítico 9 (LY9 o SLAMF3), CD244 (2B4 o SLAMF4), CD84 (SLAMF5), miembro de la familia SLAM 6 (SLAMF6 o NTB-A), miembro de la familia SLAM 7 (SLAMF7 o CRACC), CD27 (TNFRSF7), semaforina 4D (SEMA4D o CD100), y CD160 (NK1), y un segundo epítipo de gp120.

[0027] La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno descrito en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0028] En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un segundo agente (por ejemplo, uno o más agentes adicionales) para tratar una infección por

VIH. En algunos casos, la composición farmacéutica comprende además un agente de reversión de latencia (LRA) o un agente inmunoestimulador, por ejemplo, un agonista de receptor tipo toll (TLR), por ejemplo, un agonista de TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, y/o TLR10. En algunas realizaciones, el LRA es un agonista de TLR7 o un agonista de TLR8. En ciertas instancias, el agonista de TLR7 se selecciona del grupo que consiste en vesatolimod, imiquimod, y resiquimod. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, en donde el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo no compite con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, como se describe en el presente documento, para unirse a gp120. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, compite con o comprende dominios variables VH y VL de un anticuerpo ampliamente neutralizante (bNAb) contra VIH. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítipo o región de gp120 seleccionado del grupo que consiste en: (i) tercer bucle variable (V3) y/o parche de alta manosa que comprende un oligomanosa glicano N332; (ii) segundo bucle variable (V2) y/o ápice del trímero de Env; (iii) interfaz gp120/gp41; o (iv) cara silenciosa de gp120. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítipo o región de gp120 en el tercer bucle variable (V3) y/o parche de alta manosa que comprende un oligomanosa glicano N332 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en GS-9722, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, 10-1074, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 y VRC29.03. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítipo o región de gp120 en el segundo bucle variable (V2) y/o ápice del trímero de Env y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en PG9, PG16, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGT-145, CH01, CH59, PGDM1400, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E y VRC38.01. En algunas

realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a un epítipo o región de gp120 en la interfaz gp120/gp41 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en PGT-151, CAP248-2B, 35O22, 8ANC195, ACS202, VRC34 y VRC34.01. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítipo o región de la cara silenciosa de gp120 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en VRC-PG05 y SF12. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítipo o región de gp41 en la región proximal de la membrana (MPER). En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítipo o región de gp41 en la región proximal de la membrana (MPER) y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2, y LN01. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítipo o región del péptido de fusión gp41 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en VRC34 y ACS202. En algunas realizaciones, el segundo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH comprende las VH y VL de PGT121.60 o PGT121.66. En ciertos casos, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH comprende las VH y VL de SEQ ID NO: 443 y/o SEQ ID NO: 447. En otros casos, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH comprende la VH dentro de SEQ ID NO: 454 y la VL dentro de SEQ ID NO: 455. En aún otros casos, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH comprende la VH dentro de SEQ ID NO: 454 y la VL dentro de SEQ ID NO: 456.

[0029] En otro aspecto, la divulgación proporciona ácidos nucleicos, nucleótidos, o polinucleótidos que codifican un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, el ácido nucleico o ácidos nucleicos comprenden ADN, ADNc o ARNm. En algunas realizaciones, el ácido nucleico o ácidos nucleicos codifican una VH seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 181-221 y 465-478 y que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de ácido nucleico seleccionado del grupo que

consiste en SEQ ID NOs: 572-581; y codifican una VL seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 222-311, 479-516 y 569 y que son al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de ácido nucleico seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 582-595. En algunas realizaciones, el ácido nucleico o ácidos nucleicos codifican una HC seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1-47 y 517-530 y que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de ácido nucleico seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 596-605; y codifican una LC seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 48-136 y 531-567 y que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de ácido nucleico seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 606-619. En otro aspecto, la divulgación proporciona un vector de expresión o vectores de expresión que comprende el ácido nucleico o ácidos nucleicos ligado operativamente a una secuencia reguladora. En algunas realizaciones, el vector de expresión o vectores de expresión comprenden un vector plasmídico o un vector viral. Además, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprende el ácido nucleico o ácidos nucleicos, o el vector de expresión o vector de expresión, como se describe en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, se proporcionan nanopartículas lipídicas que comprende el ácido nucleico o ácidos nucleicos, o el vector de expresión o vector de expresión, como se describe en el presente documento.

[0030] En aún otro aspecto, la divulgación proporciona una célula huésped, o población de células huésped, que comprende el ácido nucleico o ácidos nucleicos, o el vector de expresión o vectores de expresión, descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la célula o población de células comprende una célula eucariota. En algunas realizaciones, la célula o población de células comprende una célula de mamífero, una célula humana, una célula de hámster, una célula de insecto, una célula de planta o una célula de levadura. En algunas realizaciones, la célula de mamífero es una célula de ovario de hámster chino (CHO) o una célula humana, por ejemplo, una célula renal embrionaria humana o una célula B humana. En algunas realizaciones, la célula predominantemente sialila sitios de glicosilación unidos a N en los dominios variables (Fv) de las moléculas de unión a antígeno expresadas, por ejemplo, anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno expresados. En algunas

realizaciones, la célula sialila al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, o más, sitios de glicosilación unidos a N en los dominios variables (Fv) de anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno expresados. En algunas realizaciones, la célula sialila al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, o más, sitios de glicosilación unidos a N en la VL de anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno expresados. En algunas realizaciones, la asparagina en la posición de aminoácido en VL 72 de acuerdo con Numeración Kabat (N72) está sialilada. En algunas realizaciones, los sitios de glicosilación unidos a N sialilados en la VL comprenden de 1 a 5 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 4 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 3 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 2 residuos de ácido siálico. En algunas realizaciones, la VL están sialilados con ácido N-acetilneuramínico (NANA). En algunas realizaciones, los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras biantenarias. En algunas realizaciones, los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras de glicano unidas a N complejas. En algunas realizaciones, los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras de glicano unidas a N híbridas.

[0031] En aún otro aspecto, se proporcionan en el presente documento fragmentos de unión a antígeno de los anticuerpos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los fragmentos de unión a antígeno se seleccionan del grupo que consiste en a scFv, sc(Fv)₂, Fab, F(ab)₂, Fab', F(ab')₂, Facb o fragmento Fv. Además, se proporciona un receptor quimérico de antígeno (CAR) incluyendo un fragmento de anticuerpo de unión a antígeno como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, el CAR se expresa en una célula T, una célula B, un macrófago o una célula NK. Además se proporciona una célula T CAR incluyendo una una célula T CAR incluyendo un CAR como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, la célula T es una célula T CD4⁺, una célula T CD8⁺ T, o una combinación de las mismas. En ciertas realizaciones, la célula se administra a un sujeto. En ciertas realizaciones, la célula es autóloga. En ciertas realizaciones, la célula es alogénica.

[0032] En aún otro aspecto, se proporciona en el presente documento un método para producir un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo descrito en el presente documento. El método involucra cultivar la célula huésped en un cultivo celular y aislar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del cultivo celular. En ciertos casos, el método

además involucra formular el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno en una composición farmacéutica estéril adecuada para la administración a un sujeto humano.

[0033] En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar o prevenir VIH en un sujeto humano en necesidad del mismo. El método involucra administrar al sujeto una cantidad efectiva de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, o una composición farmacéutica descritos en el presente documento.

[0034] En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al sujeto un segundo agente (por ejemplo, uno o más agentes adicionales) para tratar una infección por VIH. En algunos casos, el método comprende administrar al sujeto un agonista de TLR7. En ciertas instancias, el agonista de TLR7 se selecciona del grupo que consiste en vesatolimod, imiquimod, y resiquimod. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al sujeto un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, en donde el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo no compite con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, como se describe en el presente documento, para unirse a gp120. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, compite con o comprende dominios variables VH y VL de un anticuerpo ampliamente neutralizante (bNAbs) contra VIH. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítipo o región de gp120 seleccionado del grupo que consiste en: (i) tercer bucle variable (V3) y/o parche de alta manosa que comprende un oligomanosa glicano N332; (ii) segundo bucle variable (V2) y/o ápice del trímero de Env; (iii) interfaz gp120/gp41; o (iv) cara silenciosa de gp120. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítipo o región de gp120 en el tercer bucle variable (V3) y/o parche de alta manosa que comprende un oligomanosa glicano N332 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en GS-9722, GS-9722, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, 10-1074, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 y VRC29.03. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a,

inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítotope o región de gp120 en el segundo bucle variable (V2) y/o ápice del trímero de Env y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en PG9, PG16, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGT-145, CH01, CH59, PGDM1400, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E y VRC38.01. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a un epítotope o región de gp120 en la interfaz gp120/gp41 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en PGT-151, CAP248-2B, 35O22, 8ANC195, ACS202, VRC34 y VRC34.01. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítotope o región de la cara silenciosa de gp120 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en VRC-PG05 y SF12. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítotope o región de gp41 en la región proximal de la membrana (MPER). En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítotope o región de gp41 en la región proximal de la membrana (MPER) y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2, y LN01. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH, se une a un epítotope o región del péptido de fusión gp41 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en VRC34 y ACS202. En algunas realizaciones, el segundo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH comprende las VH y VL de PGT121.60 o PGT121.66. En ciertos casos, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH comprende las VH y VL de SEQ ID NO: 443 y/o SEQ ID NO: 447. En otros casos, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH comprende las VH dentro de SEQ ID NO: 454 y la VL dentro de SEQ ID NO: 455. En aún otros casos, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a, inhibe, y/o neutraliza VIH comprende las VH dentro de SEQ ID NO: 454 y la VL dentro de SEQ ID NO: 456. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmentos de unión a antígeno, como se describe en el presente documento, son coadministrados a un sujeto humano con una vacuna anti-VIH. En varias realizaciones, la vacuna anti-VIH comprende una vacuna viral. En

ciertas realizaciones, la vacuna viral es de un virus seleccionado del grupo que consiste en un arenavirus, un adenovirus, un poxvirus, y un rhabdovirus.

[0035] En otro aspecto, la divulgación se relaciona a un método de inhibir VIH en un sujeto humano en necesidad del mismo. El método involucra administrar al sujeto una cantidad efectiva de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, o una composición farmacéutica descritos en el presente documento.

[0036] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Si bien los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica o en la prueba de la presente invención, los métodos y materiales ejemplares se describen a continuación. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad. En caso de conflicto, la presente solicitud, incluidas las definiciones, prevalecerá. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

Breve Descripción de los Dibujos

[0037] La Figura 1 ilustra los resultados de un ensayo de indicador de ADCC realizado en el panel de estrés del anticuerpo A-1. La muestra sometida a estrés a 37 ° C en un amortiguador de formulación de pH 5,9 durante seis semanas mostró una gran reducción de la actividad con respecto a otras muestras.

[0038] La Figura 2 ilustra la cinética de la oxidación de W74a a lo largo del tiempo, medida en el panel de estrés. Diamante: Anticuerpo A-1, 25 ° C, pH 5,9. Círculo abierto: Anticuerpo A-1, 37 ° C, pH 5,9. Triángulo abierto: Anticuerpo A-1, 37 ° C, pH 7,4. El grado de oxidación más alto en la muestra de pH 5,9 sometida a estrés a 37 ° C durante 6 semanas, lo que sugiere que la oxidación de W74a puede ser la fuente de pérdida de potencia observada en esta condición. Además de la oxidación significativa en la cadena pesada W74a observada en condiciones de pH 5,9, se observó un porcentaje constante de desamidación en la posición de la cadena ligera N26 en las construcciones que salen del cultivo celular y se incrementó aún más a las condiciones de incubación de pH 7,4.

[0039] La Figura 3 ilustra la cinética de la desamidación de N26 a lo largo del tiempo según se mide en el panel de estrés (incluye la oxidación al ácido aspártico, ácido isoaspártico e

intermediario aspartil succinimida). Diamante: Anticuerpo A-1, 25 ° C, pH 5,9. Círculo abierto: Anticuerpo A-1, 37 ° C, pH 5,9. Triángulo abierto: Anticuerpo A-1, 37 ° C, pH 7,4. El grado de desamidación fue mayor en la muestra de pH 7,4 sometida a estrés a 37 ° C durante 6 semanas.

[0040] La Figura 4 ilustra una representación gráfica de puntos del perfil de neutralización de siete variantes de mAb. Los anticuerpos se analizaron frente a un panel de 152 pacientes derivados de VIH-1 seudotipados con Env de clones virales de plasma de subtipo B (n = 133) y aislados (n = 19). Cada punto representa la neutralización IC95 para un virus. En paréntesis (Amplitud/Mediana IC95). La amplitud representa el % de virus neutralizados con un IC95 ≤ 50 mg/mL. Los valores de IC95 medianos se calcularon utilizando virus con IC95 ≤ 50 mg/ml. (1) Anticuerpo A-1 (89%/2,66 $\mu\text{g/mL}$); (2) 1.1.90-1 (86%/2,59 $\mu\text{g/mL}$); (3) 1.1.64-1 (92%/2,25 $\mu\text{g/mL}$); (4) 1.1.10-1 (86%/1,93 $\mu\text{g/mL}$); (5) 1.52.1-1 (83%/3,66 $\mu\text{g/mL}$); (6) 1.52.90 (78%/4,42 $\mu\text{g/mL}$); (7) 1.1.138-1 (82%/2,59 $\mu\text{g/mL}$).

[0041] La Figura 5 ilustra una representación gráfica de puntos del perfil de neutralización de tres mAbs. Los anticuerpos se analizaron frente a un panel de 142 VIH-1 pseudotipado con Env de aislados de plasma de subtipo B. Entre paréntesis (Amplitud/Mediana IC95), se define igual que para la Figura 4. Cada punto representa la neutralización IC95 para un virus. (1) Anticuerpo A (87%/1,72 $\mu\text{g/mL}$); (2) Anticuerpo A-1 (87%/1,09 $\mu\text{g/mL}$); (3) 1.52.64-1 (86%/2,0 $\mu\text{g/mL}$).

[0042] La Figura 6 ilustra que las mutaciones en el Fc de IgG1 mejoran la actividad de destrucción de células efectoras (por ejemplo, ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 330 de acuerdo con número UE (DEAL)) puede acortar la vida media en suero *in vivo*. Dicha vida media en suero reducida puede revertirse parcial o totalmente incorporando también mutaciones en el Fc de IgG1 que mejoran la unión de FcRn (por ejemplo, leucina en la posición 428, y serina en la posición 434 de acuerdo con numeración UE (LS)). Se muestran los perfiles farmacocinéticos ilustrativos de dosis normalizadas para PGT121-WT (círculo), PGT121-DEAL (triángulo), PGT121.60 (cuadrado), PGT121-LS (diamante) y A-1 (círculo sólido) con dosis IV a ratones cinomolgos vírgenes (n = 3). Cada símbolo es la concentración media en suero medida ($\pm$ SD).

[0043] La Figura 7 ilustra los perfiles farmacocinéticos para el Anticuerpo A (triángulo), Anticuerpo A-1 Lote 14 (círculo), Anticuerpo A-1 Lote 22 (triángulo abierto), Anticuerpo A-1 Lote 3 (círculo abierto), Anticuerpo A-1 Lote 10 (cuadrado), y el Anticuerpo A-1 Lote 7

(cuadrado abierto) después de la administración intravenosa (IV) a monos cinomolgos machos vírgenes ($n = 3$). Cada símbolo es la concentración media en suero medida ($\pm$ SD).

[0044] La Figura 8 ilustra la concentración sérica media ($\pm$ SD) de los perfiles de tres lotes de 1.52.64-1 después de las administraciones por vía intravenosa a monos cinomolgos machos y hembras ($n = 3$). El lote 4 (cuadrado abierto) se administró a 0,5 mg/kg en bolo IV lento, mientras que el Lote 18-PP21 (círculo abierto) y el Lote 14525-32 (círculo) se administraron a 30 mg/kg a través de una infusión de 30 minutos IV. Cada símbolo es la concentración media en suero medida ($\pm$ SD).

Descripción Detallada

[0045] Esta divulgación proporciona anticuerpos que atacan el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los anticuerpos descritos en el presente documento se unen a la proteína gp120 de la envoltura (Env) del VIH (gp120). En algunas realizaciones, estos son anticuerpos neutralizantes de VIH. En ciertas realizaciones, estos anticuerpos neutralizan ampliamente el VIH.

[0046] El VIH-1 es la familia principal de VIH y representa el 95% de todas las infecciones en todo el mundo. El VIH-2 se observa principalmente en algunos países de África occidental. Los virus del VIH se dividen en grupos específicos, M, N, O y P, de los cuales M es el grupo "principal" y es responsable de la mayoría del VIH/SIDA en todo el mundo. Según su secuencia genética, el Grupo M se subdivide en subtipos (también llamados clados) con prevalencia en distintas ubicaciones geográficas.

[0047] Un "subtipo" o "clado" del Grupo M es un subtipo del grupo M del VIH-1 definido por los datos de la secuencia genética. Ejemplos de subtipos del Grupo M incluyen los Subtipos A-K. Se sabe que algunos de los subtipos son más virulentos o resistentes a diferentes medicamentos. También hay "formas recombinantes circulantes" o CRF derivados de la recombinación entre virus de diferentes subtipos, a los que se les asigna un número. CRF12_BF, por ejemplo, es una recombinación entre los subtipos B y F. El subtipo A es común en África occidental. El subtipo B es la forma dominante en Europa, América, Japón, Tailandia y Australia. El subtipo C es la forma dominante en África meridional, África oriental, India, Nepal y partes de China. El subtipo D generalmente solo se ve en África oriental y central. El subtipo E nunca se ha identificado como no recombinante, solo se recombinó con el subtipo A como CRF01_AE. El subtipo F se ha encontrado en África central, América del Sur y Europa del Este. El subtipo G (y el CRF02_AG) se han encontrado en África y Europa central. El subtipo H se limita a África central. El subtipo I se usó

originalmente para describir una cepa que ahora se cuenta como CRF04_cpx, con la cpx para una recombinación "compleja" de varios subtipos. El subtipo J se encuentra principalmente en el norte, centro y oeste de África y el Caribe. El subtipo K se limita a la República Democrática del Congo y Camerún. Estos subtipos a veces se dividen en subtipos tales como A1 y A2 o F1 y F2. En 2015, se descubrió que la cepa CRF19, una recombinante de subtipo A, subtipo D y subtipo G, con una proteasa del subtipo D se encontró que está fuertemente asociada con la rápida progresión al SIDA en Cuba.

[0048] Esta divulgación proporciona anticuerpos neutralizantes (por ejemplo, Abs ampliamente neutralizantes) que se dirigen al polipéptido gp120 en la superficie de las células infectadas con VIH. Sin estar ligado a ninguna hipótesis, los anticuerpos neutralizantes contra las proteínas de la envoltura viral pueden proporcionar una defensa inmune adaptativa contra la exposición al VIH-1 al bloquear la infección de las células susceptibles. La neutralización amplia indica que los anticuerpos pueden neutralizar aislamientos de VIH-1 de diferentes clados. Por lo tanto, los anticuerpos abarcados por esta divulgación tienen actividad de unión de clado cruzado.

Glicoproteína de envoltura gp120 del VIH

[0049] La glicoproteína de envoltura gp120 (o gp120) es una glicoproteína de 120 kDa que forma parte de la capa externa del VIH. Se presenta como espigas de membrana viral que constan de tres moléculas de gp120 unidas entre sí y ancladas a la membrana por la proteína gp41. La Gp120 es esencial para la infección viral, ya que facilita la entrada del VIH en la célula huésped a través de su interacción con los receptores de la superficie celular. Estos receptores incluyen DC-SIGN, heparina sulfato proteoglicano, el receptor CD4, el receptor de quimiocinas de motivo C-C 5 (CCR5) y el receptor de quimiocinas de motivo C-X-C 4 (CXCR4). La unión a CD4 en células T auxiliares induce el inicio de una cascada de cambios conformacionales en gp120 y gp41 que conducen a la fusión del virus con la membrana de la célula huésped.

[0050] La Gp120 está codificada por el gen *env* de VIH. El gen *env* codifica un producto genético de alrededor de 850 aminoácidos. El principal producto *env* es la proteína gp160, que se escinde en gp120 (alrededor de 480 aminoácidos) y gp41 (alrededor de 345 aminoácidos) en el retículo endoplásmico por la proteasa celular furina.

[0051] La secuencia de aminoácidos de un polipéptido gp160 ejemplar del clon de VIH WITO se proporciona a continuación (el bucle hipervariable V3 está en negrita y el sitio de glicosilación unido a N N332 potencial está en negrita y subrayado):

MKVMGTTKKNYQHLWRWGIMLLGMLMMSSAAEQWLWVTVYYGVPVWREANTTLFCASDAKAYDTE
 VHNVWATHACVPTDPNPQEVVMGNVTEDFNMWKNMVEQMHEDIISLWDQSLKPCVKLTPLC
 VTLHCTNVTISSTNGSTANVTMREEMKNCSEFNTTTVIRDKIQKEYALFYKLDIVPIEGKNTN
 TSYRLINCNTSVITQACPKVSFEPIPIHYCAPAGFAILKCNNKTFNGKGPCRVSTVQCTHG
 IKPVVSTQLLLNGSLAEEDIIIRSENFTNNGKNIIVQLKEPVKIN**CTRPGNNTRRSINIGPG
 RAFYATGAIIGDIRKAHCN**ISTEQWNNTLTQIVDKLREQFGNKTIIIFNQSSGGDPEVVMHTF
 NCGGEFFYCNSTQLFNSTWFNNGTSTWNSTADNITLPCRIKQVINMWQEVGKAMYAPPIRGQ
 IDCSSNITGLILTRDGGSNSSQNETFRPGGGMKDNWRSELYKYKVVKIEPLGIAPTRAKRR
 VVQREKRAVTLGAVFLGFLGAAGSTMGAASLTLTQARLLLSGIVQQQSNLLRAIEAQQHML
 QLTVWGIKQLQARVLAIERYLKDQQLLGIWGC SGKLICTTTVPWNTSWSNKS YDIWNNMTW
 MQWEREIDNYTGFIYTLIEESQNQQEKNELELLELDK WASLWNWFNITNWLWYIKLFIMIIG
 GLVGLRIVCAVLSIVNRVRQGYSPLSFQTRLNPRGPDRETEGEGGERDRDRSARLVNGF
 LAIIWDDLRLCLFSYHRLRDL LLIVARVVEILGRRGWEILKYWWNLLKYWSQELKNSAVSL
 LNVTAIAVAEGTDRVIEIVQRAVRAILHIPTRIRQGFERALL (SEQ ID NO: 343)

[0052] La secuencia de aminoácidos de un polipéptido gp120 ejemplar se proporciona a continuación (el bucle hipervariable V3 está en negrita y el sitio de glicosilación unido a N N332 potencial está en negrita y subrayado):

AEQLWVTVYYGVPVWREANTTLFCASDAKAYDTEVHNVWATHACVPTDPNPQEVVMGNVTEDF
 NMWKNMVEQMHEDIISLWDQSLKPCVKLTPLCVTLHCTNVTISSTNGSTANVTMREEMKNC
 SFNTTTVIRDKIQKEYALFYKLDIVPIEGKNTNTSYRLINCNTSVITQACPKVSFEPIPIHY
 CAPAGFAILKCNNKTFNGKGPCRVSTVQCTHG IKPVVSTQLLLNGSLAEEDIIIRSENFTN
 NGKNIIVQLKEPVKIN**CTRPGNNTRRSINIGPGRAFYATGAIIGDIRKAHCN**ISTEQWNNTL
 TQIVDKLREQFGNKTIIIFNQSSGGDPEVVMHTFNCGGEFFYCNSTQLFNSTWFNNGTSTWNS
 TADNITLPCRIKQVINMWQEVGKAMYAPPIRGQIDCSSNITGLILTRDGGSNSSQNETFRPG
 GGMKDNWRSELYKYKVVKIEPLGIAPTRAKRRVVQREKR (SEQ ID NO: 344)

[0053] La secuencia de aminoácidos de otro polipéptido gp120 ejemplar (ver, bioafrica.net/proteomics/ENV-GP120prot.html) se proporciona a continuación (el bucle hipervariable V3 está en negrita y el sitio de glicosilación unido a N N332 potencial está en negrita y subrayado):

TEKLWVTVYY GVPVWKEATT TLFCASDAKA YDTEVHNVWA THACVPTDPN
 PQEVVLVNVT ENFNMWKNDM VEQMHEDIIS LWDQSLKPCV KLTPLCVSLK
 CTDLKNDTNT NSSSGRMIME KGEIKNCSEF ISTSIRGKVQ KEYAFFYKLD
 IIPIDNDTTS YKLTSCNTSV ITQACPKVSF EPIPIHYCAP AGFAILKCNN
 KTFNGTG PCT NVSTVQCTHG IRPVVSTQLL LNGSLAE E EV VIRSVNFTDN
 AKTIIIVQLNT SVEIN**CTRPN NNTRKRIRIQ RGPGRAFVTI GKIGNMRQAH
 CN**ISRAKWNN TLKQIASKLR EQFGNKTII FKQSSGGDPE IVTHSFNCGG
 EFFYCNSTQL FNSTWFNSTW STEGSNNTEG SDTITLPCRI KQIINMWQKV
 GKAMYAPPIS GQIRCSSNIT GLLLTRDGGN SNNSEIFRP GGDMDRDNR
 SELYKYKVK IEPLGVAPTK AKRRVVQREK R (SEQ ID NO: 345)

[0054] La diversidad genómica entre los aislados del virus de inmunodeficiencia humana independiente tipo 1 (VIH-1), en menor grado entre los aislados secuenciales de los mismos

pacientes, e incluso dentro de un solo paciente aislado es una característica bien conocida del VIH-1. Aunque esta secuencia de heterogeneidad se distribuye a lo largo del genoma, la mayor parte de la heterogeneidad se encuentra en el gen *env*. La comparación de las secuencias de aminoácidos pronosticadas de varios aislados diferentes ha demostrado que la heterogeneidad de la secuencia se agrupa en cinco regiones hipervariables (designadas V1 a V5) de la glicoproteína de superficie, gp120. La región V3, aunque solo tiene 35 aminoácidos de longitud, exhibe una variabilidad de secuencia considerable. A pesar de esta variabilidad, la región V3 incluye determinantes que median las interacciones con las células CD4⁺. El aumento en la variabilidad de gp120 resulta en niveles más altos de replicación viral, lo que sugiere un aumento en la aptitud viral en individuos infectados por diversas variantes de VIH-1. Sin estar ligado a la teoría, los niveles más altos de replicación viral pueden deberse a la presión de respuesta inmune del huésped (por ejemplo, escape de respuesta inmune) y/o a la adaptación a cada huésped individual para maximizar la tasa de replicación del virus. La variabilidad en los sitios de glicosilación unidos a N (PNGSs) potenciales también resulta en un aumento de la aptitud viral. Los PNGSs permiten la unión de carbohidratos de cadena larga a las regiones variables altas de gp120. Por lo tanto, el número y la ubicación precisa de los PNGS en *env* pueden afectar la aptitud del virus, o la capacidad de replicación de cada variante del virus, al proporcionar más o menos sensibilidad a las respuestas inmunitarias del huésped, particularmente a los anticuerpos neutralizantes.

[0055] Una secuencia de consenso de la región V3 de gp120 (Milich et al., *J. Virol.*, 67(9):5623-5634 (1993)) se proporciona a continuación:

CTRPNNNTRKSIHIGPGRAFYTTGEIIGDIRQAH (SEQ ID NO: 346).

[0056] Las variantes de anticuerpo descritas en el presente documento se unen al sitio de unión a CD4 (CD4bs) de VIH gp120. El sitio de unión a CD4 (CD4bs) involucra sitios conservados estructuralmente ubicados dentro de β 1- α 1, bucle D, β 20- β 21 (lámina de puente) y β 24- α 5 de gp120, que determinan la unión de CD4 y están involucrados en los epítomos de CD4bs dirigidos anticuerpos (Qiao, *et al.*, *Antiviral Res.* 2016 Aug;132:252-61). El CD4bs de gp120 forma epítomos conformacionales reconocidos por anticuerpos anti-CD4bs que involucran uno o más residuos de aminoácidos seleccionados de Thr278, Asp279, Ala281, Thr283, Asp368, Trp427, Glu460, Ser461, Glu462, Leu452, Leu453 y Arg476. Los residuos de aminoácidos y la numeración de la posición son con referencia al aislado del subtipo B VIH-1 de HXB2, que corresponde a los residuos 1-511 de NCBI Ref Seq No. NP_057856.1, proporcionados a continuación. Los residuos Thr278, Asp279, Asn280, Ala281, Thr283,

Asp368, Trp427, Leu452, Leu453, Gly459, Glu464, Ser465, Glu466, Ile467, Gly472, Gly473 y Arg476, que pueden contribuir a la gp120 CD4bs, están en negrita y subrayados:

MRVKEYQHLWRWGWRWGTMLLGMLMICSATEKLWVTVYYGVPVWKEATTTLFCASDAKAYDT
 EVHNVWATHACVPTDPNPQEVVLNVNVTENFNMWKNDMVEQMHEDIISLWDQSLKPCVKLTPL
 CVSLKCTDLKNDTNTNSSSGRMIMEKGEIKNCSFNISTSIRGKVQKEYAFFYKLDIIPIDND
 TTSYKLTSCNTSVITQACPKVSFEPIPIHYCAPAGFAILKCNNKTFNGTGPCTNVSTVQCTH
 GIRPVVSTQLLNLGSLAEVSVIRSVNF**TDNAKT**IIVQLNTSVEINCTRPNNNTRKRIRIQR
 GPGRAFVTIGKIGNMRQAHCNISRAKWNNTLKQIASKLREQFGNNKTIIFKQSSGG**D**PEIVT
 HSFNCGGEFFYCNSTQLFNSTWFNSTWSTEGSNNTSGSDTITLPCRIKQIINM**W**QKVGKAMY
 APPISGQIRCSSNITG**LL**LTRDG**G**NSNN**ESEI**FRPG**GG**DM**R**DNWRSELYKYKVVKIEPLGVA
 PTKAKRRVVQREKR (SEQ ID NO: 571).

[0057] Se proporcionan modelos tridimensionales que representan residuos de aminoácidos que contribuyen a los CD4bs gp120, por ejemplo, en Canducci, *et al.*, *Retrovirology*. 2009 Jan 15;6:4; Falkowska, *et al.*, *J Virol*. 2012 Apr;86(8):4394-403; y Li, *et al.*, *J. Virol*. 2012 Oct;86(20):11231-41; Gristick, *et al.*, *Nat Struct Mol Biol*. 2016 Oct;23(10):906-915; Kwon, *et al.*, *Nat Struct Mol Biol*. 2015 Jul;22(7):522-31; Liu, *et al.*, *Nat Struct Mol Biol*. 2017 Apr;24(4):370-378; Chen, *et al.*, *Science*. 2009 Nov 20;326(5956):1123-7 y Lyumkis, *et al.*, *Science*. 2013 Dec 20;342(6165):1484-90. En algunas realizaciones, las variantes de anticuerpo descritas en el presente documento compiten con los anticuerpos anti-CD4bs b12, CH103, 1NC9, 12A12, VRC01, VRC07-523, N6, 3BNC117, NIH45-46 y/o PGV04 (VRC-PG04) para unirse a gp120 CD4bs. En algunas realizaciones, las variantes de anticuerpo descritas en el presente documento se unen a un epítipo superpuesto o idéntico al epítipo unido por anticuerpos anti-CD4bs b12, CH103, 1NC9, 12A12, VRC01, VRC07-523, N6, 3BNC117, NIH45-46 y/o PGV04 (VRC-PG04).

Anticuerpos Anti-gp120

[0058] Esta divulgación proporciona anticuerpos anti-gp120. En ciertas realizaciones, estos anticuerpos se unen a los antígenos del VIH-1 expresados en la superficie de una célula y eliminan o destruyen la célula infectada.

[0059] En ciertas realizaciones, estos anticuerpos son anticuerpos neutralizantes (por ejemplo, monoclonales) que se dirigen al VIH-1. Un "anticuerpo neutralizante" es uno que neutraliza la capacidad del VIH para iniciar y/o perpetuar una infección en un huésped y/o en células diana. *en vitro*. La divulgación proporciona neutraliza los anticuerpos monoclonales humanos, en donde el anticuerpo reconoce un antígeno de VIH, por ejemplo, un polipéptido

de gp120. En ciertas realizaciones, un "anticuerpo neutralizante" puede inhibir la entrada del virus VIH-1, por ejemplo, SF162 y/o JR-CSF, con un índice de neutralización $> 1,5$ o $> 2,0$ (Kostrikis LG et al., *J. Virol.*, 70(1): 445-458 (1996)).

[0060] En algunas realizaciones, estos anticuerpos son anticuerpos ampliamente neutralizantes (por ejemplo, monoclonales) que se dirigen al VIH-1. Por "anticuerpos ampliamente neutralizantes" se entienden los anticuerpos que neutralizan más de una especie de virus VIH-1 (de diversos clados y diferentes cepas dentro de un clado) en un ensayo de neutralización. Un anticuerpo ampliamente neutralizante puede neutralizar al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más cepas diferentes de VIH-1, las cepas pertenecientes a los mismos o diferentes clados. En algunas realizaciones, un amplio anticuerpo neutralizante puede neutralizar múltiples especies de VIH-1 pertenecientes a al menos 2, 3, 4, 5 o 6 clados diferentes. En ciertas realizaciones, la concentración inhibitoria del anticuerpo puede ser menor que aproximadamente 0,0001 $\mu\text{g/mL}$, menor que aproximadamente 0,001 $\mu\text{g/mL}$, menor que aproximadamente 0,01 $\mu\text{g/mL}$, menor que aproximadamente 0,1 $\mu\text{g/mL}$, menor que aproximadamente 0,5 $\mu\text{g/mL}$, menor que aproximadamente 1,0 $\mu\text{g/mL}$, menor que aproximadamente 5 $\mu\text{g/mL}$, menor que aproximadamente 10 $\mu\text{g/mL}$, menor que aproximadamente 25 $\mu\text{g/mL}$, menor que aproximadamente 50 $\mu\text{g/mL}$, o menor que aproximadamente 100 $\mu\text{g/mL}$ para neutralizar alrededor del 50% del virus de entrada en el ensayo de neutralización.

[0061] En ciertas realizaciones, estos anticuerpos muestran una actividad amplia y potente y se encuentran dentro del grupo de anticuerpos anti-CD4 agonistas altamente activos (HAAD). Tales anticuerpos imitan la unión de la proteína CD4 del receptor huésped a gp120. En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos comprenden en su región variable de cadena pesada triptófano en la posición 50; asparagina en la posición 58; arginina en la posición 71; y triptófano en la posición 100 (posición de numeración de acuerdo a Kabat). En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos comprenden en su región variable de cadena ligera triptófano o fenilalanina en la posición 67; y ácido glutámico en la posición 96 (posición de numeración de acuerdo a Kabat). En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos comprenden en su región variable de cadena ligera triptófano en la posición 67 y ácido glutámico en la posición 96 (numeración de posición según Kabat). En ciertas instancias, la región variable de cadena ligera incluye un Sitio de glicosilación unido a N en la región marco 3. En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos comprenden en su región variable de cadena pesada triptófano en la posición 50;

asparagina en la posición 58; arginina en la posición 71; y triptófano en la posición 100; y comprenden en su región variable de cadena ligera triptófano o fenilalanina en la posición 67; y ácido glutámico en la posición 96 (posición de numeración de acuerdo a Kabat). En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos comprenden en su región variable de cadena pesada triptófano en la posición 50; asparagina en la posición 58; arginina en la posición 71; y triptófano en la posición 100; y comprenden en su cadena ligera la región variable triptófano en la posición 67 y el ácido glutámico en la posición 96 (numeración de posición según Kabat). En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos comprenden CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y además comprenden en su región variable de cadena pesada triptófano en la posición 50; asparagina en la posición 58; arginina en la posición 71; y triptófano en la posición 100; y comprenden en su cadena ligera la región variable triptófano en la posición 67 y el ácido glutámico en la posición 96 (numeración de posición según Kabat). En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos comprenden CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y además comprenden en su región variable de cadena ligera triptófano en la posición 67 y ácido glutámico en la posición 96 (numeración de posición según Kabat). En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos comprenden CDR de VH y CDR de VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y además comprenden en su región variable de cadena pesada triptófano en la posición 50; asparagina en la posición 58; arginina en la posición 71; y triptófano en la posición 100; y comprenden en su región variable de cadena ligera triptófano en la posición 67 y el ácido glutámico en la posición 96 (numeración de la posición según Kabat) y en su región variable de cadena ligera triptófano de la en la posición 67 y ácido glutámico en la posición 96 (numeración de la posición según Kabat).

[0062] Los HAAD ejemplares incluyen los anticuerpos descritos en el presente documento, así como los descritos en Scheid et al., *Science*, 333:1633-1637 (2011); y West et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, E2083-E2090 (2012). Los estudios han demostrado que el Anticuerpo A y el Anticuerpo B son del mismo linaje de células B de un paciente y difieren en cuatro posiciones de aminoácidos en sus regiones variables de cadena ligera y en diez posiciones de aminoácidos en sus regiones variables de cadena pesada (Scheid et al., 2011). Los ejemplos de anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, Anticuerpo A, Anticuerpo B y un anticuerpo que comprende la cadena pesada del Anticuerpo A y la cadena ligera del Anticuerpo B.

[0063] La tabla I proporciona las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del Anticuerpo A y el Anticuerpo B de acuerdo con las definiciones Kabat, Chothia, y IMGT.

[0064] Tabla I. CDRs del Anticuerpo A y el Anticuerpo B

CDR Anticuerpo A	Kabat	Chothia	IMGT
VH-CDR1	DYFIH (SEQ ID NO: 137)	GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)
VH-CDR2	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)
VH-CDR3	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)
VL-CDR1	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	NGY (SEQ ID NO: 146)	GY (SEQ ID NO: 152)
VL-CDR2	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	DGS (SEQ ID NO: 147)	DGS (SEQ ID NO: 147)
VL-CDR3	QVYEF (SEQ ID NO: 142)	YE (SEQ ID NO: 148)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)

CDR Anticuerpo B	Kabat	Chothia	IMGT
VH-CDR1	DHFIH (SEQ ID NO: 153)	GYKISDH (SEQ ID NO: 155)	GYKISDHF (SEQ ID NO: 157)
VH-CDR2	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)
VH-CDR3	QRSDFWDFDV (SEQ ID NO: 154)	RSDFWDFD (SEQ ID NO: 156)	ARQRSDFWDFDV (SEQ ID NO: 158)
VL-CDR1	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	NGY (SEQ ID NO: 146)	GY (SEQ ID NO: 152)
VL-CDR2	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	DGS (SEQ ID NO: 147)	DGS (SEQ ID NO: 147)
VL-CDR3	QVYEF (SEQ ID NO: 142)	YE (SEQ ID NO: 148)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)

[0065] Las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de los anticuerpos ejemplares de la presente solicitud se proporcionan a continuación: los CDRs de acuerdo con la definición de Kabat (Tablas II y V), la definición de Chothia (Tablas III y VI) y la definición de IMGT (Tablas IV y VII). Los anticuerpos que comprenden los CDR enumerados a continuación están incluidos en la presente solicitud.

[0066] En ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 de los mismos de esta divulgación además de incluir los seis CDRs del Anticuerpo A o el Anticuerpo B de acuerdo con las definiciones de Kabat, Chothia, o IMGT proporcionadas a continuación también incluyen triptófano (W) o fenilalanina (F) en la posición de Kabat 74a, ácido aspártico (D) en la posición de Kabat 74b, fenilalanina (F) en la posición de Kabat 74c, y ácido aspártico (D) en la posición de Kabat 74d; *es decir*, la WDFD (SEQ ID NO: 453) o la secuencia FDFD (SEQ ID NO: 627) en la región marco 3 de su VH o dominio de cadena pesada. En ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o sus fragmentos de unión a gp120 de esta descripción, además de incluir las seis CDR del anticuerpo A, también incluyen fenilalanina (F) en la posición de Kabat 74a, ácido aspártico (D) en la posición de Kabat 74b, fenilalanina (F) en la posición de Kabat 74c, y ácido aspártico (D) en la posición de Kabat 74d; *es decir*, la secuencia FDFD (SEQ ID NO: 627) en la región marco 3 de su VH o dominio de cadena pesada. Los estudios cristalográficos han demostrado que la región marco 3 en los números de posición de Kabat en VH 74a, 74b, 74c y 74d forman parte del paratope de las variantes de anticuerpo descritas en el presente documento, puestas en contacto directamente con el antígeno diana, gp120. *Ver*, por ejemplo, Lee, *et al.*, *Immunity* (2017) 46(4): 690–702 (La Figura 1G, identificando el residuo W71d); Klein, *et al.*, *Cell*. (2013) 153(1):126-38 (Figuras 4 y 5); y Zhou, *et al.*, (2013) *Immunity* (2013) 39 245-258 (Tabla 1); los diagramas de cinta de las estructuras cristalizadas de 5V8L, 5V8M, 4JPV y 4LSV se pueden ver en rcsb.org.

Tabla II. Definiciones de CDR (Kabat) de Anticuerpos					
VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFMH (SEQ ID NO: 159)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKWGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 160)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKGGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 161)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKAGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 162)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKHGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 163)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH	WINPKTGQPNNPRQFQG	QRTDYWDFDV	QANGYLN	DGSKLER	QVYEF

Tabla II. Definiciones de CDR (Kabat) de Anticuerpos					
VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
(SEQ ID NO: 137)	(SEQ ID NO: 138)	(SEQ ID NO: 164)	(SEQ ID NO: 140)	(SEQ ID NO: 141)	(SEQ ID NO: 142)
DYFMH (SEQ ID NO: 159)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRTDYWDFDV (SEQ ID NO: 164)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DASKLER (SEQ ID NO: 165)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSNLER (SEQ ID NO: 166)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLET (SEQ ID NO: 167)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DASNLER (SEQ ID NO: 168)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DHFIH (SEQ ID NO: 153)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)

Tabla II. Definiciones de CDR (Kabat) de Anticuerpos					
VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDFWDFDV (SEQ ID NO: 154)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDFWDFDV (SEQ ID NO: 154)	QATGYLN (SEQ ID NO: 570)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)

Tabla III. Definiciones de CDR (Chothia) de Anticuerpos					
VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
GYNIRDY (SEQ ID NO:143)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY (SEQ ID NO:143)	PKWG (SEQ ID NO: 169)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	PKGG (SEQ ID NO: 170)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	PKAG (SEQ ID NO: 171)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	PKHG (SEQ ID NO: 172)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RTDYWDFD (SEQ ID NO: 173)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY	PKTG	RSDYWDFD	NGY	DAS	YE

Tabla III. Definiciones de CDR (Chothia) de Anticuerpos					
VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
(SEQ ID NO: 143)	(SEQ ID NO: 144)	(SEQ ID NO: 145)	(SEQ ID NO: 146)	(SEQ ID NO: 174)	(SEQ ID NO: 148)
GKIRDY (SEQ ID NO: 459)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNISDY (SEQ ID NO: 460)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDH (SEQ ID NO: 461)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDFWDFD (SEQ ID NO: 156)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)

Tabla IV. Definiciones de CDR (IMGT) de Anticuerpos					
VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
GYNIRDYF	INPKTGQP	ARQRSDYWDFDV	GY	DGS	QVYEF

Tabla IV. Definiciones de CDR (IMGT) de Anticuerpos					
VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
(SEQ ID NO: 149)	(SEQ ID NO: 150)	(SEQ ID NO: 151)	(SEQ ID NO: 152)	(SEQ ID NO: 147)	(SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKWGQP (SEQ ID NO: 175)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKGGQP (SEQ ID NO: 176)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKAGQP (SEQ ID NO: 177)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKHGQP (SEQ ID NO: 178)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRTDYWDFDV (SEQ ID NO: 179)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DAS (SEQ ID NO: 180)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)

Tabla IV. Definiciones de CDR (IMGT) de Anticuerpos

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
GYKIRDYF (SEQ ID NO: 462)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNISDYF (SEQ ID NO: 463)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDHF (SEQ ID NO: 464)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRSDYWFDFDV (SEQ ID NO: 158)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)

Tabla V. Definiciones de CDR (Kabat) de Anticuerpos

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DHFIH	WINPKTGQPNNPRQFQG	QRSDYWDFDV	QANGYLN	DGSKLER	QVYEF

Tabla V. Definiciones de CDR (Kabat) de Anticuerpos

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
(SEQ ID NO: 153)	(SEQ ID NO: 138)	(SEQ ID NO: 139)	(SEQ ID NO: 140)	(SEQ ID NO: 141)	(SEQ ID NO: 142)

Tabla VI. Definiciones de CDR (Chothia) de Anticuerpos

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYKIRDH (SEQ ID NO: 457)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)

Tabla VII. Definiciones de CDR (IMGT) de Anticuerpos

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYKIRDHF	INPKTGQP	ARQRSDYWDFDV	GY	DGS	QVYEF

(SEQ ID NO: 458)	(SEQ ID NO: 150)	(SEQ ID NO: 151)	(SEQ ID NO: 152)	(SEQ ID NO: 147)	(SEQ ID NO: 142)
---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

[0067] Se abarcan por la presente solicitud anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 de los mismos que incluyen los seis CDRs de cada uno de los anticuerpos divulgados en el presente documento (ver, por ejemplo, Tablas I- VII). En ciertas realizaciones, uno o más estos anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 de los mismos también incluyen triptófano (W) o fenilalanina (F) en la posición de Kabat 74a, ácido aspártico (D) en la posición de Kabat 74b, fenilalanina (F) en la posición de Kabat 74c, y ácido aspártico (D) en la posición de Kabat 74d. Debe entenderse que esta descripción también abarca anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 de los mismos que comprende los CDRs de acuerdo con cualquier otra definición de CDR (por ejemplo, definición de Honegger, definición mejorada de Chothia, definición de AbM, definición de contacto, ver, por ejemplo, www.bioinf.org.uk/abs/#cdrdef) de los anticuerpos anti-VIH divulgados en el presente documento. En ciertas instancias, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 divulgados en el presente documento tienen una capacidad de destrucción mejorada de las células CD4 T diana infectadas con VIH-1 en comparación con el Anticuerpo A y/o el Anticuerpo B. En ciertas realizaciones, los anticuerpos que comprenden VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NOs.: 477 y 278, respectivamente, o HC y LC que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NOs.: 529 y 103, respectivamente, tienen una capacidad de destrucción mejorada de las células CD4 T diana infectadas con VIH-1 en comparación con el anticuerpo A y/o el anticuerpo B. En ciertas instancias, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 divulgados en el presente documento tienen un EC_{50} de 0,05 a 2 $\mu\text{g/mL}$ en ensayos de ADCC de muerte mediada por células NK de células infectadas por VIH (por ejemplo, células infectadas por VIH-1). En ciertas instancias, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 divulgados en el presente documento tienen un EC_{50} de 0,05 a 1,5 $\mu\text{g/mL}$. En ciertas instancias, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 divulgados en el presente documento tienen un EC_{50} de 0,05 a 1,0 $\mu\text{g/mL}$. En ciertas instancias, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 divulgados en el presente documento tienen un EC_{50} de 0,05 a 0,85 $\mu\text{g/mL}$. En ciertas instancias, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 divulgados en el presente documento tienen un EC_{50} de 0,05 a 0,75 $\mu\text{g/mL}$. En ciertas instancias, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 divulgados en el presente documento tienen un EC_{50} de 0,05 a 0,5 $\mu\text{g/mL}$. En ciertas instancias, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 divulgados en el presente documento tienen un

EC₅₀ de 0,05 a 0,3 µg/mL. En ciertas instancias, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 divulgados en el presente documento tienen un EC₅₀ de 0,07 a 0,2 µg/mL.

[0068] Las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) de y región variable de cadena ligera (VL) de ejemplos de anticuerpos de la solicitud de presentación se proporcionan en las Tablas VIII y IX, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de las VH y VL de controles utilizados en algunos ensayos de esta divulgación (por ejemplo, Anticuerpo C y Anticuerpo D) también se incluyen.

Tabla VIII. Secuencias VH		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena pesada (VH)
181	C	QVRLSQSGGQMKKPGDSMRISCRASGYEFINCPINWIRLAPGKR PEWMGWMKPRWGAVSYARQLQGRVTMTRDMYSETAFLELRSLT SDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGQGTPVTVSS
182	A-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
183	D-1	QVRLSQSGGQMKKPGDSMRISCRASGYEFINCPINWIRLAPGKR PEWMGWMKPRHGAVSYARQLQGRVTMTRDMYSETAFLELRSLT SDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGQGTPVTVSS
184	1v2-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
185	1.2.1-1	QVQLLQSGAEVKKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTMVTVSS
186	1.3.1-1	QVSLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
187	1.4.1-1	QVQLVQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
188	1.5.1-1	QVQLVQSGAAVTKPGASVRVSKASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
189	1.6.1-1	QVQLLQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS

Tabla VIII. Secuencias VH		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena pesada (VH)
190	1.7.1-1	QVQLLQSGAEVKKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
191	1.8.1-1	QVQLVQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
192	1.9.1-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
193	1.10.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
194	1.11.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSAYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
195	1.15.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKWGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
196	1.16.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKGGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
197	1.17.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKAGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
198	1.18.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKHGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
199	1.19.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
200	1.20.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTMTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
201	1.21.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRDASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS
202	1.22.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASTFSFYMDLKALR SDDTAVYFCARQRSYWDFDVWGSGTQVTVSS

Tabla VIII. Secuencias VH		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena pesada (VH)
203	1.24.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFSMDL KALRSDDTAVYFCARQ RSDYWDFDVWGS GTQVTVSS
204	1.25.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL SRLRSDDTAVYFCARQ RSDYWDFDVWGS GTQVTVSS
205	1.26.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTATYFCARQ RSDYWDFDVWGS GTQVTVSS
206	1.27.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQ RTDYWDFDVWGS GTQVTVSS
207	1.28.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTATYFCARQ RTDYWDFDVWGS GTQVTVSS
208	1.29.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQ RSDYWDFDVWGQ GTQVTVSS
209	1.30.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQ RSDYWDFDVWGS GTMVTVSS
210	1.12.1 5-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQ RSDYWDFDVWGS GTQVTVSS
211	1.13.1 5-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQ RSDYWDFDVWGS GTQVTVSS
212	1.14.1 5-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSAYMDL KALRSDDTAVYFCARQ RSDYWDFDVWGS GTQVTVSS
213	1.31.1 -1	QVQLVQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTATYFCARQ RSDYWDFDVWGS GTQVTVSS
214	1.32.1 -1	QVQLVQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQ RTDYWDFDVWGS GTQVTVSS
215	1.33.1 -1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTATYFCARQ RSDYWDFDVWGS GTQVTVSS
216	1.34.1 -1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQ RTDYWDFDVWGS GTQVTVSS
217	1.35.1 -1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFMHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTMTRHASWDFDTFSFYMDL SRLRSDDTATYFCARQ RTDYWDFDVWGQ GTMVTVSS

Tabla VIII. Secuencias VH		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena pesada (VH)
218	1.36.1-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFMHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTMTRHASWDFDTFSAYMDL SRLRSDDTATYFCARQRTDYWDFDVWGQGTMTVTSS
219	1.37.5-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL SRLRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVWGQGTMTVTSS
220	B-1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDTFSFYMDL KAVRSDDTAIYFCARQSDYWDFDVWGSGTQVTSS
221	1.41.5-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVWGQGTMTVTSS
465	2.2.1-1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKIRDHFHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KAVRSDDTAIYFCARQSDYWDFDVWGSGTQVTSS
466	2.3.1-1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KAVRSDDTAIYFCARQSDYWDFDVWGSGTQVTSS
467	1.42.1-1	QVHLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVWGSGTQVTSS
468	1.43.1-1	QVQLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVWGSGTQVTSS
469	1.44.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVWGSGTQVTSS
470	1.45.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNISDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVWGSGTQVTSS
471	1.46.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDHFHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVWGSGTQVTSS
472	1.47.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVWGSGTQVTSS
474	1.49.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KAVRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVWGSGTQVTSS
475	1.50.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAIYFCARQSDYWDFDVWGSGTQVTSS
476	1.51.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVWGSGTQVTSS

Tabla VIII. Secuencias VH		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena pesada (VH)
477	1.52.64-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASFDFTFSFYMDL KALRSDDTAVYFCARQQRSDYWDFDVWGSQTQVTVSS
478	2.4.1-1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKIRDHFIHWWRQAPGQG LQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASFDFTFSFYMDL KAVRSDDTAIYFCARQQRSDYWDFDVWGSQTQVTVSS

Tabla IX. Secuencias VL		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena ligera (VL)
222	C	EIVLTQSPGTLISLSPGETAIISCRTSQYGSLAWYQQRPGQAP RLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGPDYNLTI SNLESGDFGVY YCQQYEFFGQGTKVQVDIK
223	A-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
224	D-1	SLTQSPGTLISLSPGETAIISCRTSQYGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGPDYNLTI SNLESGDFGVYYC QQYEFFGQGTKVQVDIK
225	1.1.2-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTKVDIK
226	1.1.3-1	EIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
227	1.1.4-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
228	1.1.5-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
229	1.1.6-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDASKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
230	1.1.7-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSNLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
231	1.1.8-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDASNLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
232	1.1.9-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLETGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK

Tabla IX. Secuencias VL		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena ligera (VL)
233	1.1.10-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
234	1.1.11-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYTLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
235	1.1.12-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTISLQPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
236	1.1.13-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYTLTISLQPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
237	1.1.14-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSGSGTDFTFTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
238	1.1.15-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFFVPGTRLDLK
239	1.1.16-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVGPTRLDLK
240	1.1.17-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
241	1.1.18-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVSPGTRLDLK
242	1.1.19-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVTPGTRLDLK
243	1.1.20-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTNLDLK
244	1.1.21-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVPGTNLDLK
245	1.1.22-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVSPGTNLDLK
246	1.1.23-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVTPGTNLDLK
247	1.1.24-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRVDLK

Tabla IX. Secuencias VL		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena ligera (VL)
248	1.1.25-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTNVDLK
249	1.1.26-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDDIK
250	1.1.27-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRVDIK
251	1.1.28-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTNVDIK
252	1.1.29-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVGPGTNVDIK
253	1.1.30-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVTPGTNVDIK
254	1.1.31-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTISSLQPEDATYFC QVYEFVVPGTNLDLK
255	1.1.32-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTISSLQPEDATYFC QVYEFVTPGTRLDDLK
256	1.1.33-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSNLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTISSLQPEDATYFC QVYEFVVPGTNLDIK
257	1.1.34-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSNLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTISSLQPEDATYFC QVYEFVTPGTRLDDIK
258	1.1.35-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQANGYLNWYQKPGKAPKL LIYDGSNLETGVPSRFSGSRWGQEYTLTISSLQPEDATYFC QVYEFVGPGTNLDIK
259	1.1.36-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQANGYLNWYQKPGKAPKL LIYDGSNLETGVPSRFSGSRWGQEYTLTISSLQPEDATYFC QVYEFVTPGTNLDIK
260	1.1.37-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTFINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDDLK
261	1.1.38-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYSLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDDLK
262	1.1.39-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYSFTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDDLK

Tabla IX. Secuencias VL		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena ligera (VL)
263	1.1.40-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYALTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
264	1.1.41-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYAFTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
265	1.1.42-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLKR
266	1.1.43-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHFTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
267	1.1.44-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYQLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
268	1.1.45-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYQFTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
269	1.1.46-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLKINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
270	1.1.47-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNFKINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
271	1.1.48-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLAINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
272	1.1.49-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNFAINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
273	1.37.51-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLETGVPSRFSGSRWGQEYTLTINNLPEDIATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
274	1.8.52-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
275	1.1.54-1	DIQMTQSPSSLSASVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
276	B-1	DIQMTQSPSSLSARVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYNLTINNLPEDVATYFC QVYEFIVPGTRLDLK
277	2.1.2-1	DIQMTQSPSSLSARVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYHLTINNLPEDVATYFC QVYEFIVPGTRLDLK

Tabla IX. Secuencias VL		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena ligera (VL)
278	1.1.64-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
279	1.1.67-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
280	1.1.72-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHLTINNLPEDIATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
281	1.1.75-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
282	1.1.78-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHLTINNLPEDIATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
283	1.41.81-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
284	1.1.82-1	DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
285	1.41.83-1	DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
286	1.1.84-1	DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
287	1.41.85-1	DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
288	1.41.86-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
289	1.41.87-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
290	1.1.88-1	DIQMTQSPSSLSASVGD RATITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
291	1.41.89-1	DIQMTQSPSSLSASVGD RATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
292	1.1.90-1	DIQMTQSPSSLSASVGD RATITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDATYFC QVYEFFGPGTRLDLK

Tabla IX. Secuencias VL		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena ligera (VL)
293	1.41.91-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
294	1.41.92-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTINNLPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
295	1.41.93-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTINNLPEDATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
296	1.1.94-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
297	1.41.95-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
298	1.1.96-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
299	1.41.97-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
300	1.41.98-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTINNLPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
301	1.41.99-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTINNLPEDATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
302	1.1.100-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
303	1.41.101-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
304	1.1.102-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
305	1.41.103-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
306	1.1.110-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGTRRGQDYIFSINNLPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
307	1.1.111-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRFQDYILTINNLPEDATYFC QVYEFVVPGTRLDLK

Tabla IX. Secuencias VL		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena ligera (VL)
308	1.1.112-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRFGQKYQLSINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
309	1.1.113-1	DIQMTQSPSSLSASVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRFGQDYILTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
310	2.1.3-1	DIQMTQSPSSLSARVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRFGQDYILTINNLPEDVATYFC QVYEFIVPGTRLDLK
311	2.1.4-1	DIQMTQSPSSLSARVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRFGQDYILTINNLPEDVATYFC QVYEFIVPGTRLDLK
479	3.1.8-1	DIQMTQSPSSLSARVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYNLTINNLPEDVATYFC QVYEFIVPGTRLDLK
480	3.1.9-1	DIQMTQSPSSLSARVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYNLTINNLPEDVATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
481	1.1.115-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYILTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
482	3.1.10-1	DIQMTQSPSSLSARVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYILTINNLPEDVATYFC QVYEFIVPGTRLDLK
483	1.1.116-1	DIQMTQSPSSLSASVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYILTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGTRLDLK
484	3.1.11-1	DIQMTQSPSSLSARVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYILTINNLPEDVATYFC QVYEFIVPGTRLDLK
485	1.1.117-1	DIQMTQSPSSLSASVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYILTINNLPEDIATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
486	3.1.12-1	DIQMTQSPSSLSARVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYILTINNLPEDVATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
487	1.1.118-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRAITITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRWGQEYILTISLQPEDVATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
488	3.1.13-1	DIQMTQSPSSLSARVGDRAITITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGSRWGQEYILTISLQPEDVATYFC QVYEFFGPGTRLDLK
489	3.1.14-1	DIQMTQSPSSLSARVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYTLTINNLPEDVATYFC QVYEFIVPGTRLDLK

Tabla IX. Secuencias VL		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena ligera (VL)
491	3.1.5-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYTLTINNLPEDVATYFC QVYEFIVPGTRLDL
492	3.1.15-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYTLTINNLPEDVATYFC QVYEFFGPGTRLDL
493	1.1.119-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRWGQEYTLTISSLQPEDVATYFC QVYEFFGPGTRLDL
494	3.1.7-1	DIQMTQSPSSLSARVGDRATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGSRWGQEYTLTISSLQPEDVATYFC QVYEFFGPGTRLDL
495	3.1.16-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYHLTINNLPEDVATYFC QVYEFIVPGTRLDL
496	3.1.17-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYHLTINNLPEDVATYFC QVYEFFGPGTRLDL
497	3.1.18-1	DIQMTQSPSSLSARVGDRATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDVATYFC QVYEFFGPGTRLDL
498	1.1.120-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQDYILTINNLPEDVATYFC QVYEFVVPGTRLDL
499	3.1.19-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQDYILTINNLPEDVATYFC QVYEFIVPGTRLDL
500	1.1.121-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRFGQEYILTINNLPEDVATYFC QVYEFVVPGTRLDL
501	3.1.20-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPARFSGRRFGQEYILTINNLPEDVATYFC QVYEFIVPGTRLDL
502	1.1.122-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYVLTINNLPEDVATYFC QVYEFVVPGTRLDL
503	1.1.123-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYLLTINNLPEDVATYFC QVYEFVVPGTRLDL
504	1.1.124-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYMLTINNLPEDVATYFC QVYEFVVPGTRLDL
505	1.1.125-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYALTINNLPEDVATYFC QVYEFVVPGTRLDL

Tabla IX. Secuencias VL		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácidos de Región variable de cadena ligera (VL)
506	1.1.126-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYSLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGLRLDLK
507	1.1.127-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYFLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGLRLDLK
508	1.1.128-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGTRWGQEYILTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGLRLDLK
509	1.1.129-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRRGQEYILTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGLRLDLK
510	1.1.130-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRYGQEYILTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGLRLDLK
511	1.1.131-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGTRWGQDYILTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGLRLDLK
512	1.1.132-1	DIQMTQSPSSLSARVGD TVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGLRLDLK
513	1.1.133-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGLRLDLK
514	1.1.134-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDVATYFC QVYEFVVPGLRLDLK
515	1.1.135-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFIVPGLRLDLK
569	1.1.138-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TVTITCQATGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATYFC QVYEFVVPGLRLDLK
516	1.1.104-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKL LIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTINNLPEDIATYFC QVYEFFGPGRLDLK

[0069] En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 descritos en el presente documento tiene una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 181-221 y 465-478 y

una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 222-311, 479-516 y 569. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 descritos en el presente documento tiene una VH seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 181-221 y 465-478, y una VL seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 222-311, 479-516 y 569.

[0070] Cuando se comparan secuencias de polinucleótidos y polipéptidos, se dice que dos secuencias son "idénticas" si la secuencia de nucleótidos o aminoácidos en las dos secuencias es la misma cuando se alinean para obtener la máxima correspondencia, como se describe a continuación. Las comparaciones entre dos secuencias se realizan típicamente comparando las secuencias en una ventana de comparación para identificar y comparar regiones locales de similitud de secuencia. Una "ventana de comparación", como se usa en el presente documento, se refiere a un segmento de al menos aproximadamente 20 posiciones contiguas, generalmente de 30 a aproximadamente 75, de 40 a aproximadamente 50, en las que una secuencia puede compararse con una secuencia de referencia del mismo número de posiciones contiguas después de las dos secuencias se alinean de manera óptima.

[0071] La alineación de secuencias para la comparación se puede realizar utilizando el programa Megalign en el paquete de software de bioinformática Lasergene (DNASTAR, Inc., Madison, WI), utilizando parámetros predeterminados. Este programa incorpora varios esquemas de alineación descritos en las siguientes referencias: Dayhoff, M.O. (1978) Un modelo de cambio evolutivo en proteínas. Matrices para detectar relaciones distantes. En Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas de secuencia y estructura de proteínas, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358; Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenies pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G. y Sharp, P.M. (1989) CABIOS 5: 151-153; Myers, E.W. y Muller W. (1988) CABIOS 4: 11-17; Robinson, E.D. (1971) Comb. Theor 77: 105; Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4: 406-425; Sneath, P.H.A. y Sokal, R. R. (1973) Taxonomía Numérica: Principios y Práctica de la Taxonomía Numérica, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W.J. y Lipman, D.J. (1983) Proc. Natl Acad., Sci. USA 80: 726-730.

[0072] Alternativamente, la alineación de secuencias para comparación puede realizarse mediante el algoritmo de identidad local de Smith y Waterman (1981) Add. APL. Math 2:

482, por el algoritmo de alineación de identidad de Needleman y Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48: 443, por la búsqueda de métodos de similitud de Pearson y Lipman (1988) Proc. Natl Acad Sci. USA 85: 2444, mediante implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA y TFASTA en el paquete de software de genética de Wisconsin, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI), o por inspección.

[0073] Un ejemplo de algoritmos que son adecuados para determinar el porcentaje de identidad de secuencia y la similitud de secuencia son los algoritmos BLAST y BLAST 2.0, que se describen en Altschul et al. (1977) Nucl. Acids Res. 25:3389-3402 y Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410, respectivamente. BLAST y BLAST 2.0 se pueden usar, por ejemplo, con los parámetros que se describen en el presente documento, para determinar el porcentaje de identidad de secuencia para los polinucleótidos y polipéptidos en el presente documento. El software para realizar los análisis de BLAST está disponible públicamente a través del Centro Nacional de Información Biotecnológica.

[0074] En un ejemplo ilustrativo, las puntuaciones acumulativas se pueden calcular utilizando, para secuencias de nucleótidos, los parámetros M (puntuación de recompensa para un par de residuos coincidentes; siempre > 0) y N (puntuación de penalización para residuos no coincidentes; siempre < 0). La extensión de los aciertos de palabra en cada dirección se detiene cuando: la puntuación de alineación acumulada cae en la cantidad X desde su valor máximo alcanzado; el puntaje acumulativo llega a cero o por debajo, debido a la acumulación de uno o más alineamientos de residuos de puntaje negativo; o se llega al final de cualquiera de las secuencias. Los parámetros del algoritmo BLAST W, T y X determinan la sensibilidad y la velocidad de la alineación. El programa BLASTN (para secuencias de nucleótidos) utiliza como valor predeterminado una longitud de palabra (W) de 11, y una expectativa (E) de 10, y la matriz de puntuación BLOSUM62 (ver Henikoff y Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915) alineaciones, (B) de 50, expectativa (E) de 10, M = 5, N = -4 y una comparación de ambas cadenas.

[0075] Para las secuencias de aminoácidos, se puede usar una matriz de puntuación para calcular la puntuación acumulativa. La extensión de los aciertos de palabra en cada dirección se detiene cuando: la puntuación de alineación acumulada cae en la cantidad X desde su valor máximo alcanzado; el puntaje acumulativo llega a cero o por debajo, debido a la acumulación de uno o más alineamientos de residuos de puntaje negativo; o se llega al final de cualquiera

de las secuencias. Los parámetros del algoritmo BLAST W, T y X determinan la sensibilidad y la velocidad de la alineación.

[0076] En un enfoque, el "porcentaje de identidad de secuencia" se determina comparando dos secuencias alineadas de manera óptima en una ventana de comparación de al menos 20 posiciones, en donde la porción de la secuencia de polinucleótido o polipéptido en la ventana de comparación puede comprender adiciones o deleciones (es decir, huecos) de 20 por ciento o menos, generalmente de 5 a 15 por ciento, o de 10 a 12 por ciento, en comparación con las secuencias de referencia (que no comprenden adiciones o deleciones) para el alineamiento de las dos secuencias. El porcentaje se calcula determinando el número de posiciones en las que aparecen las bases de ácido nucleico o los residuos de aminoácidos idénticos en ambas secuencias para obtener el número de posiciones coincidentes, dividiendo el número de posiciones coincidentes por el número total de posiciones en la secuencia de referencia (es decir, el tamaño de la ventana) y multiplicando los resultados por 100 para obtener el porcentaje de identidad de secuencia.

[0077] Se abarcan por esta divulgación anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 de los mismos que incluyen la VH de cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-gp120 o fragmento de unión a gp120 del mismo incluye la VH de cualquiera del Anticuerpo A-1, Anticuerpo 1.1.64-1, Anticuerpo 1.90-1, Anticuerpo 2.2.1-1, Anticuerpo 2.3.1-1, Anticuerpo 3.1.5-1, Anticuerpo 2.2.5-1, Anticuerpo 2.3.5-1, Anticuerpo 1.1.119-1, Anticuerpo 1.1.104-1, Anticuerpo 1.52.64-1, Anticuerpo 2.4.1-1, Anticuerpo 1.1.54-1, o Anticuerpo 2-1. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-gp120 o el fragmento de unión a gp120 del mismo incluye la VH del anticuerpo 1.52.64-1.

[0078] Se abarcan por esta divulgación anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 de los mismos que incluyen la VL de cualquiera de los anticuerpos revelado previamente. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-gp120 o fragmento de unión a gp120 del mismo incluye la VL de cualquiera del Anticuerpo A-1, Anticuerpo 1.1.64-1, Anticuerpo 1.1.90-1, Anticuerpo 2.2.1-1, 2.3.1-1, Anticuerpo 3.1.5-1, Anticuerpo 2.2.5-1, 2.3.5-1, Anticuerpo 1.1.119-1, Anticuerpo 1.1.104-1, Anticuerpo 1.52.64-1, Anticuerpo 2.4.1-1, Anticuerpo 1.1.54-1, o el Anticuerpo B-1-1. Se abarcan también anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 de los mismos que incluyen las VH y VL de cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-gp120 o fragmento de unión a gp120 del mismo incluye las VH y VL de cualquiera del

Anticuerpo A-1, Anticuerpo 1.1.64-1, Anticuerpo 1.1.90-1, Anticuerpo 2.2.1-1, Anticuerpo 2.3.1-1, Anticuerpo 3.1.5-1, Anticuerpo 2.2.5-1, Anticuerpo 2.3.5-1, Anticuerpo 1.1.119-1, Anticuerpo 1.1.104-1, Anticuerpo 1.52.64-1, Anticuerpo 2.4.1-1, Anticuerpo 1.1.54-1, o el Anticuerpo B-1. Se abarcan también por esta divulgación los anticuerpos que comprende los CDRs de cualquiera de las secuencias VL y/o VH anteriores.

[0079] En ciertas instancias, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 de los mismos comprende además de la secuencia de aminoácidos de VH de cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento, una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos a continuación con 0 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) sustituciones de aminoácidos:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVLMHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 437);

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVLMHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 438);

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVLMHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 439);

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVLMHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 440);

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID
 NO: 441); o

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTLRVVSILTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTPLVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID
 NO: 442) .

[0080] En ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 de los mismos comprenden la secuencia de aminoácidos de VH expuesta en la SEQ ID NO: 477 y una región constante de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 438 con 0 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) sustituciones de aminoácidos.

[0081] Las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada y la cadena ligera de los anticuerpos ejemplares de la presente solicitud se muestran en las Tablas X y XI, respectivamente. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada y ligera de los anticuerpos de control utilizados en varios de los ensayos de esta divulgación (por ejemplo, Anticuerpo C y Anticuerpo D-1) también se incluyen.

Tabla X. Secuencias de Cadena Pesada		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácido de Cadena Pesada
1	C	QVRLSQSGGQMKKPGDSMRISCRASGYEFINCPINWIRLAPGKRPEWMGWMKPRWGAVSYA RQLQGRVTMTDRMYSETAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWD FEHWGQGTPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFCFVLSHSHYTQKSLSLSPGK

Tabla X. Secuencias de Cadena Pesada		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácido de Cadena Pesada
2	A-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSC EASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
3	A	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSC EASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
4	D-1	QVRLSQSGGQMKKPGDSMRISCRASGYEFINCPINWIRLAPGKRPEWGMWMPRHGAVSYA RQLQGRVTMTRDMYSETAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYINWDFEHWGQGTPTVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLA GPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
5	1v2-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSC EASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTYSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
6	1.2.1-1	QVQLLQSGAEVKKPGASVRVSC EASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTMVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
7	1.3.1-1	QVSLQLSGAAVTKPGASVRVSC EASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

Tabla X. Secuencias de Cadena Pesada		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácido de Cadena Pesada
8	1.4.1- 1	QVQLVQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
9	1.5.1- 1	QVQLVQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
10	1.6.1- 1	QVQLVQSGAEVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
11	1.7.1- 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
12	1.8.1- 1	QVQLVQSGAEVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
13	1.9.1- 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

Tabla X. Secuencias de Cadena Pesada		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácido de Cadena Pesada
14	1.10.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
15	1.11.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSAYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
16	1.15.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWRQAPGQGLQWVGWINPKWGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
17	1.16.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWRQAPGQGLQWVGWINPKGGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
18	1.17.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWRQAPGQGLQWVGWINPKAGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
19	1.18.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWRQAPGQGLQWVGWINPKHGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

Tabla X. Secuencias de Cadena Pesada		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácido de Cadena Pesada
20	1.19.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVTLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSYDWFDFVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
21	1.20.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVTMTTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSYDWFDFVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
22	1.21.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRDASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSYDWFDFVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
23	1.22.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSYDWFDFVWGSQTQVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
24	1.24.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLSRLRSDDTAVYFCARQRSYDWFDFVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
25	1.25.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLSRLRSDDTAVYFCARQRSYDWFDFVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

Tabla X. Secuencias de Cadena Pesada		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácido de Cadena Pesada
26	1.26.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTATYFCARQRSYDWFDFVWGSGTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
27	1.27.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRTDYWDFDFVWGSGTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
28	1.28.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTATYFCARQRTDYWDFDFVWGSGTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
29	1.29.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSYDWFDFVWGQGTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
30	1.30.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSYDWFDFVWGSGTMVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
31	1.12.1 5-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSYDWFDFVWGSGTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

Tabla X. Secuencias de Cadena Pesada		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácido de Cadena Pesada
32	1.13.1 5-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWVRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSYDWFDFVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
33	1.14.1 5-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWVRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSAYMDLALRSDDTAVYFCARQRSYDWFDFVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
34	1.31.1 -1	QVQLVQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWVRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTATYFCARQRSYDWFDFVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
35	1.32.1 -1	QVQLVQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWVRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRTDYDWFDFVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
36	1.33.1 -1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWVRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVTLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTATYFCARQRSYDWFDFVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
37	1.34.1 -1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWVRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVTLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRTDYDWFDFVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

Tabla X. Secuencias de Cadena Pesada		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácido de Cadena Pesada
38	1.35.1 -1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYNIRDYFMHWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVTMTRHASWDFDTFSFYMDLSRLRSDDTATYFCARQRTDYWDFDVWGQGTMTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
39	1.36.1 -1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYNIRDYFMHWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVTMTRHASWDFDTFSAYMDLSRLRSDDTATYFCARQRTDYWDFDVWGQGTMTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
40	1.37.5 1-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTYSFYMDLSRLRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGQGTMTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
41	A-2	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
42	B-1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCASGYKISDHFHWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRQASWDFDTYSFYMDLKAVRSDDTAIYFCARQRSDYDFDVWGSGTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
43	A-3	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

Tabla X. Secuencias de Cadena Pesada		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácido de Cadena Pesada
44	A-4	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSC EASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKA LRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGS GTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP EEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
45	A-5	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSC EASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKA LRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGS GTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
46	A-6	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSC EASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKA LRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGS GTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLLPFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNST LRVVSILTTLVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
47	1.41.5 -1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSC KASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKA LRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSG TMVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
517	2.2.1- 1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSC EASGYKIRDHFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKA VRSDDTAIYFCARQRSDYWDFDVWGS GTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
518	2.3.1- 1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSC EASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKA VRSDDTAIYFCARQRSDYWDFDVWGS GTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

Tabla X. Secuencias de Cadena Pesada		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácido de Cadena Pesada
519	1.42.1 -1	QVHLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
520	1.43.1 -1	QVQLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
521	1.44.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
522	1.45.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNISDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
523	1.46.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDHFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
524	1.47.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRQASWDFDTFSFYMDLALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSQTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

Tabla X. Secuencias de Cadena Pesada		
SEQ ID NO	Nombre	Secuencia de Aminoácido de Cadena Pesada
526	1.49.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKAVRSDDTAVYFCARQRSYDWFDFVWGSGTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
527	1.50.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAIYFCARQRSYDWFDFVWGSGTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
528	1.51.1 -1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDFWDFDVWGSGTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
529	1.52.6 4-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYDWFDFVWGSGTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
530	2.4.1- 1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKIRDHFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNP RQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKAVRSDDTAIYFCARQRSYDWFDFVWGSGTQVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

Tabla XI. Secuencias de Cadena Ligera		
SEQ ID NO	Nombr e	Secuencia de Aminoácido de Cadena Ligera
48	C	EIVLTQSPGTLISLSPGETAIISCRTSQYGS LAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFS GSRWGP DYNTISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
49	A-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVP GTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
50	D-1	SLTQSPGTLISLSPGETAIISCRTSQYGS LAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGS RWGPDYNTISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
51	1.1.3-1	EIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVP GTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	1.1.4-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQANGYLNWYQQRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVP GTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
53	1.1.5-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVP GTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
54	1.1.6-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKLLIYDASKL ERGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVP GTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
55	1.1.7-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKLLIYDGSNLERGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVP GTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
56	1.1.8-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKLLIYDASNLERGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVP GTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
57	1.1.9-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKLLIYDGSKLETGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVP GTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
58	1.1.10-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYTLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVP GTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
59	1.1.11-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGS RWGQEYTLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVP GTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
60	1.1.12-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYNLTISLQPED IATYFCQVYEFVVP GTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
61	1.1.13-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQQRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGS RWGQEYTLTISLQPED IATYFCQVYEFVVP GTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA

Tabla XI. Secuencias de Cadena Ligera		
SEQ ID NO	Nombr e	Secuencia de Aminoácido de Cadena Ligera
		SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
62	1.1.14-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGS SGSDFTFTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
63	1.1.15-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
64	1.1.16-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
65	1.1.17-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
66	1.1.18-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
67	1.1.19-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
68	1.1.20-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTNLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
69	1.1.21-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTNLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
70	1.1.22-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTNLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
71	1.1.23-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTNLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
72	1.1.24-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTRVDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
73	1.1.25-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTNVDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
74	1.1.26-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Tabla XI. Secuencias de Cadena Ligera		
SEQ ID NO	Nombr e	Secuencia de Aminoácido de Cadena Ligera
75	1.1.27-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGTRVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
76	1.1.28-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGTNVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
77	1.1.29-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVPGTNDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
78	1.1.30-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVTPGTNVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
79	1.1.31-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYTLTISSLQPEDATYFCQVYEFVVPGTNLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
80	1.1.32-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYTLTISSLQPEDATYFCQVYEFVTPGTRLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
81	1.1.33-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYTLTISSLQPEDATYFCQVYEFVVPGTNLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
82	1.1.34-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYTLTISSLQPEDATYFCQVYEFVTPGTRLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
83	1.1.35-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGS RWGQEYTLTISSLQPEDATYFCQVYEFVPGTNDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
84	1.1.36-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGS RWGQEYTLTISSLQPEDATYFCQVYEFVTPGTNLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
85	1.1.37-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYTFITINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
86	1.1.38-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYSLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
87	1.1.39-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYFTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
88	1.1.40-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYALTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA

Tabla XI. Secuencias de Cadena Ligera		
SEQ ID NO	Nombr e	Secuencia de Aminoácido de Cadena Ligera
		SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
89	1.1.41-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYAFITINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
90	1.1.42-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYHITINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
91	1.1.43-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYHFTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
92	1.1.44-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYQITINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
93	1.1.45-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYQFTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
94	1.1.46-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYNLKINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
95	1.1.47-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYNFKINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
96	1.1.48-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYNLAINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
97	1.1.49-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYNFAINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
98	1.37.51-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVITTCQANGYLNWYQKPGKAPKLLIYDGSKLETGVPSPRFSGS RWGQEYTLTINNLPEDIATYFCQVYEFFGPGTRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
99	1.8.52-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVITTCQANGYLNWYQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYTLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
100	1.1.54-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYTLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
101	B-1	DIQMTQSPSSLSARVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPARFSGR RWGQEYNLTINNLPEDVATYFCQVYEFIVPGTRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Tabla XI. Secuencias de Cadena Ligera		
SEQ ID NO	Nombr e	Secuencia de Aminoácido de Cadena Ligera
102	2.1.2-1	DIQMTQSPSSLSARVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPARFSGR RWGQEYHLTINNLPEDVATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
103	1.1.64-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
104	1.1.67-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
105	1.1.72-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGR RWGQEYHLTINNLPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
106	1.1.75-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGR RWGQEYHLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	1.1.78-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGR RWGQEYHLTINNLPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
108	1.41.81-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
109	1.1.82-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYNLTISLQPEDATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
110	1.41.83-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYNLTISLQPEDATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	1.1.84-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYNLTISLQPEDATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
112	1.41.85-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYNLTISLQPEDATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	1.41.86-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
114	1.41.87-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
115	1.1.88-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYNLTISLQPEDATYFCQVYEFVVPGLRDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA

Tabla XI. Secuencias de Cadena Ligera

SEQ ID NO	Nombr e	Secuencia de Aminoácido de Cadena Ligera
		SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
116	1.41.89-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYNLTISSLQPEDIAITYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
117	1.1.90-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYNLTISSLQPEDIAITYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
118	1.41.91-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYNLTISSLQPEDIAITYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
119	1.41.92-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGR RWGQEYHLTINNLPEDIAITYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
120	1.41.93-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGR RWGQEYHLTINNLPEDIAITYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
121	1.1.94-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYHLTISSLQPEDIAITYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
122	1.41.95-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYHLTISSLQPEDIAITYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
123	1.1.96-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYHLTISSLQPEDIAITYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
124	1.41.97-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYHLTISSLQPEDIAITYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
125	1.41.98-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGR RWGQEYHLTINNLPEDIAITYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
126	1.41.99-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGR RWGQEYHLTINNLPEDIAITYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
127	1.1.100-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYHLTISSLQPEDIAITYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
128	1.41.101-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPVSRFSGS RWGQEYHLTISSLQPEDIAITYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Tabla XI. Secuencias de Cadena Ligera		
SEQ ID NO	Nombr e	Secuencia de Aminoácido de Cadena Ligera
129	1.1.102-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRAITITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGS RWGQEYHLTISSLQPEDIAITYFCQVYEFFGPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
130	1.41.103-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRAITITCQANGYLNWYQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGS RWGQEYHLTISSLQPEDIAITYFCQVYEFFGPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
131	1.1.110-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGT RRGQDYIFSINNLPEDIAITYFCQVYEFVVPGLRDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
132	1.1.111-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RFGQDYILTINNLPEDIAITYFCQVYEFVVPGLRDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
133	1.1.112-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGS RFGQKYQLSINNLPEDIAITYFCQVYEFVVPGLRDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
134	1.1.113-1	DIQMTQSPSSLSASVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RFGQDYILTINNLPEDIAITYFCQVYEFVVPGLRDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
135	2.1.3-1	DIQMTQSPSSLSARVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPARFSGR RFGQDYILTINNLPEDVATYFCQVYEFIVPGLRDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
136	2.1.4-1	DIQMTQSPSSLSARVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPARFSGR RFGQDYILTINNLPEDVATYFCQVYEFIVPGLRDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
531	3.1.8-1	DIQMTQSPSSLSARVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPARFSGR RWGQEYNLTINNLPEDVATYFCQVYEFIVPGLRDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
532	3.1.9-1	DIQMTQSPSSLSARVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPARFSGR RWGQEYNLTINNLPEDVATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
533	1.1.115-1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYILTINNLPEDIAITYFCQVYEFVVPGLRDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
534	3.1.10-1	DIQMTQSPSSLSARVGDVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPARFSGR RWGQEYILTINNLPEDVATYFCQVYEFIVPGLRDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
535	1.1.116-1	DIQMTQSPSSLSASVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSPRFSGR RWGQEYILTINNLPEDIAITYFCQVYEFVVPGLRDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
536	3.1.11-1	DIQMTQSPSSLSARVGDATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPARFSGR RWGQEYILTINNLPEDVATYFCQVYEFIVPGLRDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA

Tabla XI. Secuencias de Cadena Ligera		
SEQ ID NO	Nombr e	Secuencia de Aminoácido de Cadena Ligera
		SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
537	1.1.117-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYILTINNLPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKR TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
538	3.1.12-1	DIQMTQSPSSLSARVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPARFSGR RWGQEYILTINNLPEDVATYFCQVYEFFGPGTRLDLKR TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
539	1.1.118-1	DIQMTQSPSSLSASVGD RATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGS RWGQEYILTISLQPED IATYFCQVYEFFGPGTRLDLKR TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
540	3.1.13-1	DIQMTQSPSSLSARVGD RATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPARFSGS RWGQEYILTISLQPED VATYFCQVYEFFGPGTRLDLKR TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
541	3.1.14-1	DIQMTQSPSSLSARVGD TVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPARFSGR RWGQEYTLTINNLPED VATYFCQVYEFIVPGTRLDLKR TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
542	3.1.15-1	DIQMTQSPSSLSARVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPARFSGR RWGQEYTLTINNLPED VATYFCQVYEFIVPGTRLDLKR TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
543	3.1.15-1	DIQMTQSPSSLSARVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPARFSGR RWGQEYTLTINNLPED VATYFCQVYEFFGPGTRLDLKR TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
544	1.1.119-1	DIQMTQSPSSLSASVGD RATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGS RWGQEYTLTISLQPED IATYFCQVYEFFGPGTRLDLKR TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
545	3.1.17-1	DIQMTQSPSSLSARVGD RATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPARFSGS RWGQEYTLTISLQPED VATYFCQVYEFFGPGTRLDLKR TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
546	3.1.16-1	DIQMTQSPSSLSARVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPARFSGR RWGQEYHLTINNLPED VATYFCQVYEFIVPGTRLDLKR TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
547	3.1.17-1	DIQMTQSPSSLSARVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPARFSGR RWGQEYHLTINNLPED VATYFCQVYEFFGPGTRLDLKR TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
548	3.1.18-1	DIQMTQSPSSLSARVGD RATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPARFSGS RWGQEYHLTISLQPED VATYFCQVYEFFGPGTRLDLKR TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
549	1.1.120-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQDYILTINNLPED IATYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Tabla XI. Secuencias de Cadena Ligera		
SEQ ID NO	Nombr e	Secuencia de Aminoácido de Cadena Ligera
550	3.1.19-1	DIQMTQSPSSLSARVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPARFSGR RWGQDYILTINNLPEDVATYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
551	1.1.121-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RFGQEYILTINNLPEDIA TYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
552	3.1.20-1	DIQMTQSPSSLSARVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPARFSGR RFGQEYILTINNLPEDVATYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
553	1.1.122-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYVLTINNLPEDIA TYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
554	1.1.123-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYLLTINNLPEDIA TYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
555	1.1.124-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYMLTINNLPEDIA TYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
556	1.1.125-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYALTINNLPEDIA TYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
557	1.1.126-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYSLTINNLPEDIA TYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
558	1.1.127-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYFLTINNLPEDIA TYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
559	1.1.128-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGT RWGQEYILTINNLPEDIA TYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
560	1.1.129-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RRGQEYILTINNLPEDIA TYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
561	1.1.130-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RYGQEYILTINNLPEDIA TYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
562	1.1.131-1	DIQMTQSPSSLSASVGD TATITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGT RWGQDYILTINNLPEDIA TYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
563	1.1.132-1	DIQMTQSPSSLSARVGD TVTITCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKL ERGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDIA TYFCQVYEFVPGTRLDLKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA

Tabla XI. Secuencias de Cadena Ligera		
SEQ ID NO	Nombr e	Secuencia de Aminoácido de Cadena Ligera
		SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
564	1.1.133 -1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDVATYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
565	1.1.134 -1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDVATYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
566	1.1.135 -1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDVATYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
568	1.1.138 -1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQATGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYNLTINNLPEDVATYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
567	1.1.104 -1	DIQMTQSPSSLSASVGDVTATITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLARGVPSRFSGR RWGQEYTLTINNLPEDVATYFCQVYEFVPGTRLDLKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0082] En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 descritos en el presente documento tienen una cadena pesada (HC) que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1-47 y 517-530 y una cadena ligera (LC) que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 48-136 y 531-567. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 descritos en el presente documento tiene una HC seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1-47 y 517-530, y una LC seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 48-136 y 531-567. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o los fragmentos de unión a gp120 descritos en este documento tienen una cadena pesada (HC) que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, tal como el 100%, idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 529 y una

cadena ligera (LC) que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como el 100%, idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 103.

[0083] Se abarcan por esta divulgación anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 de los mismos que incluyen la cadena pesada de cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-gp120 o fragmento de unión a gp120 del mismo incluye la cadena pesada de cualquiera del Anticuerpo A-1, Anticuerpo 1.1.64-1, Anticuerpo 1.1.90-1, Anticuerpo 2.2.1-1, Anticuerpo 2.3.1-1, Anticuerpo 3.1.5-1, Anticuerpo 2.2.5-1, Anticuerpo 2.3.5-1, Anticuerpo 1.1.119-1, Anticuerpo 1.1.104-1, Anticuerpo 1.52.64-1, Anticuerpo 2.4.1-1, Anticuerpo 1.1.54-1, o el Anticuerpo B-1. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-gp120 o el fragmento de unión a gp120 del mismo incluye la cadena pesada del anticuerpo 1.52.64-1.

[0084] Se abarcan por esta divulgación anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 de los mismos que incluyen la cadena ligera de cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-gp120 o fragmento de unión a gp120 del mismo incluye la cadena ligera de cualquiera del Anticuerpo A-1, Anticuerpo 1.1.64-1, Anticuerpo 1.1.90-1, Anticuerpo 2.2.1-1, Anticuerpo 2.3.1-1, Anticuerpo 3.1.5-1, Anticuerpo 2.2.5-1, Anticuerpo 2.3.5-1, Anticuerpo 1.1.119-1, Anticuerpo 1.1.104-1, Anticuerpo 1.52.64-1, Anticuerpo 2.4.1-1, Anticuerpo 1.1.54-1, o el Anticuerpo B-1. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-gp120 o fragmento de unión a gp120 del mismo incluye la cadena ligera del anticuerpo 1.52.64-1.

[0085] Se abarcan también anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 de los mismos que incluyen la cadena pesada y ligera de cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-gp120 o fragmento de unión a gp120 del mismo incluye las cadenas pesadas y ligeras de cualquiera del Anticuerpo A-1, Anticuerpo 1.1.64-1, Anticuerpo 1.1.90-1, Anticuerpo 2.2.1-1, Anticuerpo 2.3.1-1, Anticuerpo 3.1.5-1, Anticuerpo 2.2.5-1, Anticuerpo 2.3.5-1, Anticuerpo 1.1.119-1, Anticuerpo 1.1.104-1, Anticuerpo 1.52.64-1, Anticuerpo 2.4.1-1, Anticuerpo 1.1.54-1, o el Anticuerpo B-1. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-gp120 o fragmento de unión a gp120 del mismo incluye las cadenas pesada y ligera del anticuerpo 1.52.64-1.

[0086] Se abarcan por esta divulgación anticuerpos anti-gp120 o fragmentos de unión a gp120 de los mismos que incluyen cualquiera de las sustituciones de aminoácidos en VH y/o VL mostradas previamente.

[0087] En algunas realizaciones, la cadena pesada variable de cualquiera de los anticuerpos anti-gp120 de esta divulgación está unida a una región constante de cadena pesada que comprende un dominio CH1 y una región bisagra. En algunas realizaciones, la cadena pesada variable de cualquiera de los anticuerpos anti-gp120 de esta divulgación está unida a una región constante de cadena pesada que comprende un dominio CH3. En ciertas realizaciones, la cadena pesada variable de cualquiera de los anticuerpos anti-gp120 de esta divulgación está unida a una región constante de cadena pesada que comprende un dominio CH1, región bisagra, y dominio CH2 de IgG4 y un dominio CH3 (por ejemplo, de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4). En algunas instancias, la cadena pesada variable de cualquiera de los anticuerpos anti-gp120 de esta divulgación está unida a una región constante de cadena pesada que comprende un dominio CH1, región bisagra, dominio CH2, y un dominio CH3 de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. En ciertas realizaciones, la cadena pesada variable de cualquiera de los anticuerpos anti-gp120 de esta divulgación está unida a una región constante de cadena pesada que comprende un dominio CH1, dominio CH2, y un dominio CH3 de IgG1 (por ejemplo, IgG1 humana, por ejemplo, alotipo IgG1m3) y una región bisagra de IgG3 (por ejemplo, una región bisagra IgG3 “abierta” designada “IgG3 C-” en WO 2017/096221 (ver, por ejemplo, Fig. 2A of esta publicación PCT)). Se espera que esta región bisagra IgG3 muestre una flexibilidad mejorada del brazo Fab y la capacidad de extenderse a una distancia de 200 Å que sea suficiente para las interacciones intratriméricas. En ciertas realizaciones, tal anticuerpo quimérico contiene uno o más mutaciones adicionales en la región constante de cadena pesada que aumentan la estabilidad del anticuerpo quimérico. En ciertas realizaciones, la región constante de cadena pesada incluye sustituciones que modifican las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, aumenta la función efectora, mejora la farmacocinética, aumenta o disminuye la unión del receptor Fc, aumenta o disminuye la glicosilación del anticuerpo, aumenta o disminuye la unión a C1q, aumenta la vida media).

[0088] En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-gp120 es un anticuerpo IgG (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). En una realización, el anticuerpo es IgG1 humana. En otra realización, el anticuerpo es IgG2 humana. En algunas realizaciones, el anticuerpo tiene una región constante de cadena pesada quimérica (por ejemplo, tiene las regiones CH1, bisagra y CH2 de IgG4 humana y la región CH3 de IgG1 humana). En ciertas realizaciones, el

anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NO. 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y el anticuerpo es IgG1 humana. En ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o los fragmentos de unión a gp120 tienen una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, a al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, tal como el 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 278, y el anticuerpo es IgG1 humana.

[0089] Los anticuerpos IgG existen en varios alotipos e isoalotipos. En ciertas realizaciones, los anticuerpos de la presente divulgación incluyen una cadena pesada de IgG1 que tiene un alotipo de G1m1; nG1m2; G1m3; G1m17,1; G1m17,1,2; G1m3,1; o G1m17. Cada uno de estos alotipos o isoalotipos se caracteriza por los siguientes residuos de aminoácidos en las posiciones indicadas dentro de la región constante de la cadena pesada (Fc) de IgG1 (numeración UE): G1m1: D356, L358; nG1m1: E356, M358; G1m3: R214, E356, M358, A431; G1m17,1: K214, D356, L358, A431; G1m17,1,2: K214, D356, L358, G431; G1m3,1: R214, D356, L358, A431; y G1m17: K214, E356, M358, A431. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOS. 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y el anticuerpo tiene una cadena pesada IgG1 que tiene un alotipo de G1m1; nG1m2; G1m3; G1m17,1; G1m17,1,2; G1m3,1; o G1m17. En ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o los fragmentos de unión a gp120 tienen una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, a al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, tal como el 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 278, y el anticuerpo tiene una cadena pesada de IgG1 que tiene un alotipo de G1m1; nG1m2; G1m3; G1m17,1; G1m17,1,2; G1m3,1; o G1m17.

[0090] En una realización, cualquiera de las VHs de un anticuerpo anti-gp120 divulgadas en el presente documento está directamente vinculada, o vinculada a través de una secuencia de aminoácidos intermedia (por ejemplo, un enlazador G-S), a una secuencia de IgG1m3 de tipo silvestre proporcionada a continuación (los residuos representativos de determinación de alotipos se indican en negrita).

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR**E**MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME**A**LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 347).

[0091] En otra realización, cualquiera de las VHs de un anticuerpo anti-gp120 divulgados en el presente documento está directamente vinculada, o vinculada a través de una secuencia de aminoácidos intermedia (por ejemplo, un enlazador G-S), a una secuencia de IgG1m17 de tipo silvestre proporcionada a continuación (los residuos representativos de determinación de alotipos se indican en negrita).

[0092] IgG1m17:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**K**VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR**E**MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME**A**LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 348).

[0093] En ciertas realizaciones, una VH de un anticuerpo anti-gp120 divulgados en el presente documento está directamente vinculada, o vinculada a través de una secuencia de aminoácidos intermedia (por ejemplo, un enlazador G-S), a una secuencia de IgG1m17 con 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) sustituciones de aminoácidos en SEQ ID NO:348 (por ejemplo, sustituciones hechas para mejorar la función efectora y/o para aumentar la vida media). Sustituciones de aminoácidos ejemplares en la región Fc (de por ejemplo, IgG1 tal como IgG1m17) incluyen S239D, I332E, G236A, A330L, M428L, N434S; S239D, I332E, G236A, A330L; S239D, I332E M428L, N434S; S239D, I332E, A330L, M428L,

N434S; F243L, R292P, Y300L, V305I, P396L, M428L, N434S; y S239D, I332E, G236A, A330L.

[0094] En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-gp120 es un anticuerpo IgG1 humano/kappa humano. En algunas realizaciones, los anticuerpos de esta divulgación comprenden una cadena ligera kappa que tiene un alotipo seleccionado de Km1; Km1,2; o Km3. Cada uno de estos alotipos se caracteriza por los siguientes residuos de aminoácidos en las posiciones indicadas dentro de la cadena ligera (numeración UE): Km1: V153, L191; Km1,2: A153, L191; y Km3: A153, V191. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs. 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y comprende una cadena ligera kappa que tiene un alotipo seleccionado de Km1; Km1,2; o Km3. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende VL CDR 1-3, en donde las VH CDR 1-3 y VL CDR 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y comprende una cadena ligera kappa que tiene un alotipo Km3. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NO. 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y es un anticuerpo IgG1 humano/kappa humano, tal como un IgG1/Km3 humano. En ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o los fragmentos de unión a gp120 tienen una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, tal como el 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 278, y es un anticuerpo IgG1 humano/kappa humano, tal como un IgG1/Km3 humano .

[0095] En ciertas realizaciones, un anticuerpo anti-gp120 de esta divulgación comprende una cadena ligera kappa humana que comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos, en la que los residuos representativos de determinación de alotipos se indican en **negrita**:

Km1:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN**VL**QSGNSQESVTEQDSKDYSTYLS
STLTLSKADYEKHK**L**YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 349);

Km1,2:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN**AL**QSGNSQESVTEQDSKDYSTYLS
STLTLSKADYEKHK**L**YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 350); o

Km3:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN**AL**QSGNSQESVTEQDSKDYSTYLS
STLTLSKADYEKHK**V**YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 351).

[0096] En una realización, un anticuerpo anti-gp120 de esta divulgación comprende una cadena ligera kappa humana, Km3. En una realización específica, una VL de un anticuerpo anti-gp120 divulgados en el presente documento está directamente vinculada, o vinculada a través de una secuencia de aminoácidos intermedia (por ejemplo, un enlazador G-S), a una secuencia Km3 humana de tipo silvestre (SEQ ID NO:351). En ciertas realizaciones, la VL de un anticuerpo anti-gp120 divulgados en el presente documento está directamente vinculada, o vinculada a través de una secuencia de aminoácidos intermedia (por ejemplo, un enlazador G-S), a una secuencia mutante humana Km3 que tiene de 1 a 5 (es decir, 1, 2, 3, 4, 5) sustituciones de aminoácidos dentro de SEQ ID NO:351.

[0097] En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-gp120 es un anticuerpo IgG1 humano/ lambda humano. Cada humano individual incluye entre siete y once genes de cadena ligera lambda diferentes, que codifican cadenas ligeras seleccionadas de Lambda1, Lambda2, Lambda3, Lambda4, Lambda5, Lambda6 y Lambda7. En ciertas realizaciones, los anticuerpos de la presente divulgación comprenden una cadena ligera lambda seleccionada de Lambda1, Lambda2, Lambda3, Lambda4, Lambda5, Lambda6, y Lambda7. En algunas realizaciones, un anticuerpo descrito en el presente documento comprende una cadena ligera lambda que comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos, en la que residuos representativos determinantes de lambda se indican en negrita:

Lambda1:

GQPKAN**P**TVTLFPPSSEELQANKATLVCL**I**SDFYPGAVTVAWKAD**G**SP**V**KAGVET**T**KPSKQSNNKYAAS
SYLSLTPEQWKSH**R**SYSC**Q**VTHEGSTVEKTVAP**T**ECS (SEQ ID NO: 352);

Lambda2:

GQPKA**A**PSVTLFPPSSEELQANKATLVCL**I**SDFYPGAVTVAWKAD**SSP****V**K**A**GVETTT**T**PSKQSN**N**KYAAS
SYLSLTPEQWKSH**R**SYSC**Q**VTHEGSTVEKTVAP**T**ECS (SEQ ID NO: 353);

Lambda3:

GQPKA**A**PSVTLFPPSSEELQANKATLVCL**I**SDFYPGAVTVAWKAD**SSP****A**K**A**GVETTT**T**PSKQSN
NKYAASSYLSLTPEQWKSH**K**SYSC**Q**VTHEGSTVEKTVAP**T**ECS (SEQ ID NO: 354);
orLambda7:

GQPKA**A**PSVTLFPPSSEELQANKATLVCL**V**SDFYPGAVTVAWKAD**GSP****V**K**V**GVETTT**K**PSKQSN
NKYAASSYLSLTPEQWKSH**R**SYSC**R**VTHEGSTVEKTVAP**A**ECS (SEQ ID NO: 355).

[0098] En una realización, el anticuerpo anti-gp120 es un anticuerpo IgG1m17 humana/Km3 humano. Las regiones constantes (ligera y/o pesada) pueden incluir 1 a 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones hechas para mejorar la función efectora y/o para aumentar la vida media). En algunas realizaciones, los anticuerpos están afucosilados. En algunas realizaciones, los anticuerpos comprenden una o más etiquetas. En ciertas realizaciones, la una o más etiquetas comprenden una etiqueta de avidina. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y es un anticuerpo IgG1m17 humano/Km3 humano. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y es un anticuerpo IgG1m17 humano/Km3 humano, en donde la región constante de la cadena pesada incluye de 1 a 10 sustituciones de aminoácidos. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y es un anticuerpo IgG1m17 humano/Km3 humano, en donde la región constante de cadena pesada incluye las siguientes sustituciones de aminoácidos en comparación con la SEQ ID NO: 348: S239D, I332E, G236A, A330L, M428L, N434S. En ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o los fragmentos de unión a gp120 tienen una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, a al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al

menos el 98%, al menos el 99%, tal como el 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 278, y es un anticuerpo IgG1 humano/kappa humano, como un IgG1/Km3 humano, en donde la región constante de la cadena pesada incluye las siguientes sustituciones de aminoácidos en comparación con la SEQ ID NO: 348: S239D, I332E, G236A, A330L, M428L, N434S. En ciertas realizaciones, estas sustituciones mejoran la función efectora. En ciertas realizaciones, estas sustituciones aumentan la vida media. En ciertas realizaciones, estas sustituciones mejoran la función efectora y mejoran la vida media.

[0099] En ciertas realizaciones, el anticuerpo que se une a gp120 comprende una secuencia de aminoácidos de una VH de un anticuerpo anti-gp120 divulgados en el presente documento y de una VL de un anticuerpo anti-gp120 divulgados en el presente documento. Secuencias de aminoácidos de VH y VL ejemplares de un anticuerpo anti-gp120 incluyen las secuencias expuestas en SEQ ID NOs: 182 y 223, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 275, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 278, respectivamente; SEQ ID NOs.: 182 y 292, respectivamente; SEQ ID NOs: 220 y 276, respectivamente; SEQ ID NOs: 465 y 276, respectivamente; SEQ ID NOs: 466 y 276, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 491, respectivamente; SEQ ID NOs: 465 y 491, respectivamente; SEQ ID NOs.: 466 y 491, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 493, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 516, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 276, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 569, respectivamente; SEQ ID NOs: 477 y 223, respectivamente; SEQ ID NOs: 477 y 278, respectivamente; SEQ ID NOs: 477 y 292, respectivamente; y SEQ ID NOs: 478 y 276, respectivamente. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en: SEQ ID NOs: 477 y 278, respectivamente. En ciertas realizaciones, cada uno de estos anticuerpos son anticuerpos IgG1m17 humano/ Km3 humano. En ciertas realizaciones, estos anticuerpos comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 348 y/o 351. En algunas instancias, estos anticuerpos incluyen hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones hechas para mejorar la función efectora y/o para aumentar la vida media) dentro de SEQ ID NO: 348 y/o 351, respectivamente. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que

comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NO. 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ ID NO: 348 y 351 con 1 a 10 sustituciones de secuencia de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 348 y/o 351. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ ID NOs: 348 y 351 con 1 a 10 sustituciones de secuencia de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 348. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ ID NOs: 348 y 351, con las siguientes sustituciones de aminoácidos en la SEQ ID NO: 348: S239D, I332E, G236A, A330L, M428L, N434S. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y es un anticuerpo IgGm17/Km3 humano. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y el anticuerpo comprende una cadena ligera kappa humana que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 351 y una cadena pesada IgG1 que tiene un alotipo con la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 348. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en: SEQ ID NOs.: 477 y 278, respectivamente, y comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ ID NOs: 348 y 351 con 1 a 10 sustituciones de secuencia de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 348 y/o 351. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en: SEQ ID NOs.: 477 y 278, respectivamente, y comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ ID NOs: 348 y 351 con 1 a 10 sustituciones de secuencia de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 348. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en: SEQ ID NOs.: 477 y 278, respectivamente, y comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ

ID NOs: 348 y 351, con las siguientes sustituciones de aminoácidos en la SEQ ID NO: 348: S239D, I332E, G236A, A330L, M428L, N434S. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en: SEQ ID NOs.: 477 y 278, respectivamente, y es un anticuerpo IgGm17/Km3 humano. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en: SEQ ID NOs.: 477 y 278, respectivamente, y el anticuerpo comprende una cadena ligera kappa humana que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 351 y una cadena pesada de IgG1 que tiene un alotipo con la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 348.

[0100] En ciertas realizaciones, el anticuerpo que se une a gp120 comprende una secuencia de aminoácidos de una cadena pesada de un anticuerpo anti-gp120 divulgados en el presente documento y una cadena ligera de un anticuerpo anti-gp120 divulgados en el presente documento. Secuencias ejemplares de cadena pesada y de cadena ligera de un anticuerpo anti-gp120 incluyen las secuencias expuestas en SEQ ID NOs: 2 y 49, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 100, respectivamente; SEQ ID NOs: 42 y 101, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 103, respectivamente; SEQ ID NOs: 517 y 101, respectivamente; SEQ ID NOs: 518 y 101, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 542, respectivamente; SEQ ID NOs: 517 y 542, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 117, respectivamente; SEQ ID NOs: 518 y 542, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 544, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 567, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 568, respectivamente; SEQ ID NOs: 529 y 49, respectivamente; SEQ ID NOs: 529 y 103, respectivamente; SEQ ID NOs: 529 y 117, respectivamente; y SEQ ID NOs: 530 y 101, respectivamente. En ciertas realizaciones, el anticuerpo que se une a gp120 comprende una cadena pesada con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 529 y una cadena ligera con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 103.

[0101] Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se puede hacer, por ejemplo, preparando y expresando ácidos que codifican las secuencias de aminoácidos del anticuerpo.

Anticuerpos Multiespecíficos

[0102] En otro aspecto, esta divulgación proporciona anticuerpos multiespecíficos. Anticuerpos multiespecíficos son anticuerpos que unen dos o más epítomos diferentes (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos trivalentes, anticuerpos tetravalentes). Los anticuerpos anti-gp120 descritos anteriormente pueden estar comprendidos como parte de los

anticuerpos multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos pueden tener sitios de unión a al menos otro antígeno u otro epítipo que no está unido por el sitio de unión del anticuerpo anti-gp120 del anticuerpo multiespecífico. El anticuerpo anti-gp120 que comprende un anticuerpo multiespecífico puede incluir un dominio de dimerización y tres o más (por ejemplo, tres, cuatro, cinco, seis) sitios de unión a antígeno. Un dominio de dimerización ejemplar comprende (o consiste en) una región Fc. Un anti-gp120 que comprende un anticuerpo multiespecífico puede comprender (o consistir en) de tres a aproximadamente ocho (es decir, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho) sitios de unión a antígeno. El anticuerpo multiespecífico comprende opcionalmente al menos una cadena polipeptídica (por ejemplo, dos cadenas polipeptídicas, tres cadenas polipeptídicas), en la que la cadena o cadenas polipeptídicas comprenden tres o más dominios variables. Por ejemplo, la o las cadenas polipeptídicas pueden comprender, por ejemplo, VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fc, o VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-VD3-(X3)_n-Fc, donde VD1 es un primer dominio variable, VD2 es un segundo dominio variable, VD3 es un tercer dominio variable Fc es una cadena polipeptídica de una región Fc, X1, X2 y X3 representan un espaciador de aminoácidos o péptidos, y n es 0 o 1. En ciertos casos, los dominios variables pueden ser un scFv. Los anticuerpos multiespecíficos se pueden producir fácilmente mediante la expresión recombinante de ácido nucleico que codifica las cadenas polipeptídicas del anticuerpo.

Anticuerpos Biespecíficos

[0103] En un aspecto, el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico. Los anticuerpos biespecíficos son anticuerpos que tienen especificidades de unión para dos epítopos diferentes. Un anticuerpo biespecífico tiene dos "brazos". Un brazo del anticuerpo biespecífico se une a un epítipo y el otro brazo a otro epítipo. En una realización, un brazo del anticuerpo biespecífico se une a un primer antígeno y el otro brazo del anticuerpo biespecífico se une a un segundo antígeno. En otra realización, los dos brazos del anticuerpo biespecífico se unen a dos epítopos diferentes del mismo antígeno (por ejemplo, gp120).

[0104] En un aspecto, esta divulgación proporciona un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a gp120 y se une específicamente a un segundo antígeno. En ciertas realizaciones, el segundo antígeno es una molécula desencadenante en un leucocito para enfocar y localizar los mecanismos de defensa celular en la célula infectada. En algunos casos, el segundo antígeno es una molécula receptor de célula T (por ejemplo, CD3, CD4); receptores Fc para IgG (FcγR), tal como FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16); CD89; un antígeno de VIH-1 (por ejemplo, gp41); CCR5; un miembro de la familia KIR, tal

como receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, tres dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR3DL1), receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, tres dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR3DL1), receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR2DL1), receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 2 (KIR2DL2), receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 3 (KIR2DL3); un receptor de la familia NKG2 tal como, receptor tipo lectina de célula asesina C1 (KLRC1), receptor tipo lectina de célula asesina C2 (KLRC2), receptor tipo lectina de célula asesina C3 (KLRC3), receptor tipo lectina de célula asesina C4 (KLRC4), receptor tipo lectina de célula asesina D1 (KLRD1), receptor tipo lectina de célula asesina K1 (KLRK1); un receptor desencadenante de la citotoxicidad natural, tal como receptor desencadenante de la citotoxicidad natural 3 (NCR3 o NKp30), receptor desencadenante de la citotoxicidad natural 2 (NCR2 o NK-p44), receptor desencadenante de la citotoxicidad natural 1 (NCR1 o NK-p46), CD226 (DNAM-1), molécula de célula T citotóxica y regulatoria (CRTAM o CD355); un miembro de la familia SLAM, tal como miembro de la familia de molécula de activación linfocítica de señalización 1 (SLAMF1), CD48 (SLAMF2), antígeno linfocítico 9 (LY9 o SLAMF3), CD244 (2B4 o SLAMF4), CD84 (SLAMF5), miembro de la familia SLAM 6 (SLAMF6 o NTB-A), miembro de la familia SLAM 7 (SLAMF7 o CRACC); CD27 (TNFRSF7), semaforina 4D (SEMA4D o CD100), o CD160 (NK1). En ciertas realizaciones, el segundo brazo del anticuerpo biespecífico se une a un epítipo diferente de gp120.

[0105] En una realización adicional, una molécula de anticuerpo biespecífico de esta descripción incluye un anticuerpo de dominio variable dual (DVD-Ig), donde cada cadena ligera y pesada contiene dos dominios variables en tándem a través de un enlace peptídico corto (Wu et al., Generación y caracterización de una molécula dual de inmunoglobulina de dominio variable (DVD-IgTM), en: Ingeniería de anticuerpos, Springer Berlin Heidelberg (2010)). En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico es un fragmento biespecífico (Fab')₂ unido químicamente. En otras realizaciones, el anticuerpo biespecífico comprende un Tandab (es decir, una fusión de dos diacuerpos monocatenarios que dan como resultado un anticuerpo biespecífico tetravalente que tiene dos sitios de unión para cada uno de los antígenos diana). En ciertas realizaciones, el anticuerpo biespecífico es un cuerpo flexible, que es una combinación de scFvs con un diacuerpo que da como resultado una molécula multivalente. En otra realización más, el anticuerpo biespecífico comprende una molécula de "acoplamiento y bloqueo", basada en el "dominio de dimerización y acoplamiento" en la

Proteína quinasa A, que, cuando se aplica a los Fab, puede producir una proteína de unión biespecífica trivalente que consiste en dos Fab idénticos Fragmentos enlazados a un fragmento Fab diferente. En otro caso, los anticuerpos biespecíficos de esta divulgación comprenden una "molécula de escorpión", que comprende, por ejemplo, dos scFv fusionados a ambos extremos de un brazo Fab humano. En otra realización más, el anticuerpo biespecífico de esta descripción comprende un diacuerpo.

[0106] Las clases ejemplares de anticuerpos biespecíficos incluyen, entre otras, moléculas de tipo IgG con dominios CH3 complementarios para forzar la heterodimerización; Moléculas de fusión de IgG, en donde los anticuerpos de IgG de longitud completa se fusionan a un fragmento Fab adicional o partes del fragmento Fab; Moléculas de fusión de Fc, en donde las moléculas de Fv de cadena única o los diacuerpos estabilizados se fusionan con dominios constantes de cadena pesada, regiones Fc o partes de los mismos; Moléculas de fusión Fab, en donde diferentes fragmentos Fab se fusionan entre sí; Moléculas diana duales recombinantes de tipo IgG, en donde los dos lados de la molécula contienen cada uno el fragmento Fab o parte del fragmento Fab de al menos dos anticuerpos diferentes; Anticuerpos basados en scFv y diacuerpos y cadena pesada (por ejemplo, anticuerpos de dominio, nanocuerpos) en donde se fusionan diferentes moléculas de Fv de cadena única o diferentes diacuerpos o diferentes anticuerpos de cadena pesada (por ejemplo anticuerpos de dominio, nanocuerpos) se fusionan entre sí o con otro proteína o molécula portadora.

[0107] Los ejemplos de anticuerpos biespecíficos de fusión de Fab incluyen, entre otros, F(ab)₂ (Medarex/AMGEN), doble acción o Bis-Fab (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), Bivalent Bispecific (Biotechnol) y Fab-Fv (UCB-Celltech).

[0108] Los ejemplos de scFv, anticuerpos basados en diacuerpo y dominios incluyen, pero no se limitan a, Engranaje de células T biespecífico (BITE) (Micromet, Tandem Diabody (Affanded), Tecnología de redirección de doble afinidad (DART) (MacroGenics), Diacuerpo de cadena única (Académico), Anticuerpos similares a TCR (AIT, ReceptorLogics), Fusion Albúmina de suero humano ScFv (Merrimack) y COMBODY (Epigen Biotech), nanocuerpos de direccionamiento dual (Ablynx), y anticuerpos de dominio de cadena pesada de doble direccionamiento dual.

Fragmentos de unión a antígeno

[0109] Esta divulgación abarca fragmentos de unión a antígeno de los anticuerpos anti-gp120 divulgados en el presente documento. Fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno

(por ejemplo, scFv, sc(Fv)₂, Fab, F(ab)₂, Fab', F(ab')₂, Facb, y Fv) pueden ser preparados, por ejemplo, por métodos recombinantes o por digestión proteolítica de anticuerpos intactos. Por ejemplo, los fragmentos de anticuerpos se pueden obtener tratando el anticuerpo completo con una enzima tal como papaína, pepsina o plasmina. La digestión con papaína de anticuerpos completos produce fragmentos F(ab)₂ o Fab; la digestión con pepsina de anticuerpos completos produce F(ab')₂ o Fab'; y la digestión con plasmina de anticuerpos completos produce fragmentos de Facb..

[0110] Alternativamente, los fragmentos de anticuerpo pueden producirse de forma recombinante. Por ejemplo, los ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo de fragmentos de interés pueden construirse, introducirse en un vector de expresión y expresarse en células huésped adecuadas. Ver, por ejemplo, Co, M.S. et al., *J. Immunol.*, 152:2968-2976 (1994); Better, M. and Horwitz, A.H., *Methods in Enzymology*, 178:476-496 (1989); Plueckthun, A. y Skerra, A., *Methods in Enzymology*, 178:476-496 (1989); Lamoyi, E., *Methods in Enzymology*, 121:652-663 (1989); Rousseaux, J. et al., *Methods in Enzymology*, (1989) 121:663-669 (1989); y Bird, R.E. et al., *TIBTECH*, 9:132-137 (1991)). Los fragmentos de anticuerpo se pueden expresar y secretar de *E. coli*, lo que permite la producción fácil de grandes cantidades de estos fragmentos. Los fragmentos de anticuerpo se pueden aislar de las bibliotecas de fagos de anticuerpos. Alternativamente, los fragmentos Fab'-SH pueden recuperarse directamente de *E. coli* y acoplarse químicamente para formar fragmentos F(ab)₂ (Carter et al., *Bio/Technology*, 10: 163-167 (1992)). De acuerdo con otro enfoque, los fragmentos F(ab')₂ se pueden aislar directamente del cultivo de células huésped recombinantes. El fragmento Fab y F(ab')₂ con el aumento de la vida media *in vivo* que comprende un receptor de rescate, los residuos del epítipo se describen en las patentes de Estados Unidos N° 5,869,046.

Minicuerpos

[0111] Se abarcan también por esta divulgación minicuerpos que se unen a gp120. Los minicuerpos incluyen diacuerpos, cadena sencilla (scFv) y cadena sencilla (Fv)₂ (sc(Fv)₂).

[0112] Un "diacuerpo" es un minicuerpo bivalente construido por fusión génica (véase, por ejemplo, Holliger, P. y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6444-6448 (1993); EP 404,097; WO 93/11161). Los diacuerpos son dímeros compuestos por dos cadenas polipeptídicas. Los dominios VL y VH de cada cadena polipeptídica del diacuerpo están unidos por enlazadores. El número de residuos de aminoácidos que constituyen un enlazador puede estar entre 2 y 12 residuos (por ejemplo, 3-10 residuos o cinco o aproximadamente cinco residuos). Los

enlazadores de los polipéptidos en un diacuerpo son típicamente demasiado cortos para permitir que la VL y la VH se unan entre sí. Por lo tanto, la VL y VH codificadas en la misma cadena polipeptídica no pueden formar un fragmento de región variable de una sola cadena, sino que forman un dímero con un fragmento de región variable de una sola cadena diferente. Como resultado, un diacuerpo tiene dos sitios de unión a antígeno.

[0113] Un scFv es un anticuerpo polipeptídico de cadena única obtenido al unir las VH y VL con un enlazador (ver ejemplo, Huston y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883 (1988) y Plickthun, "La farmacología de los anticuerpos monoclonales" Vol.113, Ed Resenburt y Moore, Springer Verlag, Nueva York, pp.269-315, (1994)). El orden de las VH y las VL a vincular no está particularmente limitado, y pueden ordenarse en cualquier orden. Ejemplos de arreglos incluyen: [VH] enlazador [VL]; o [VL] enlazador [VH]. La región V de la cadena H y la región V de la cadena L en un scFv pueden derivarse de cualquier anticuerpo anti-gp120 o fragmento de unión a antígeno del mismo descritos en el presente documento.

[0114] Un sc(Fv)₂ es un minicuerpo en el que dos VH y dos VL están vinculados por un enlazador para formar una sola cadena (Hudson, et al., J. Immunol. Methods, (1999), 231: 177- 189). Un sc(Fv)₂ se puede preparar, por ejemplo, conectando scFvs con un enlazador. El sc(Fv)₂ de la presente descripción incluye anticuerpos, en los cuales dos VH y dos VL están ordenados en el orden de: VH, VL, VH y VL ([VH] enlazador [VL] enlazador [VH] enlazador [VL]), a partir del extremo N de un polipéptido de cadena única; sin embargo, el orden de los dos VH y los dos VL no se limita a la disposición anterior, y se pueden organizar en cualquier orden. Los ejemplos de arreglos se enumeran a continuación:

[VL] enlazador [VH] enlazador [VH] enlazador [VL]

[VH] enlazador [VL] enlazador [VL] enlazador [VH]

[VH] enlazador [VH] enlazador [VL] enlazador [VL]

[VL] enlazador [VL] enlazador [VH] enlazador [VH]

[VL] enlazador [VH] enlazador [VL] enlazador [VH]

[0115] Normalmente, se requieren tres enlazadores cuando se unen cuatro regiones variables de anticuerpo; los enlazadores utilizados pueden ser idénticos o diferentes. No hay una limitación particular en los enlazadores que enlazan las regiones VH y VL de los minicuerpos. En algunas ocasiones, el enlazador es un enlazador peptídico. Cualquier péptido de una sola cadena arbitrario que comprende de tres a 25 residuos (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18) puede usarse como un enlazador. Ejemplos de tales enlazadores peptídicos incluyen: Ser; Gly Ser; Gly Gly Ser; Ser Gly Gly; Gly Gly Gly Ser

(SEQ ID NO: 427); Ser Gly Gly Gly (SEQ ID NO: 428); Gly Gly Gly Gly Ser (SEQ ID NO: 429); Ser Gly Gly Gly Gly (SEQ ID NO: 430); Gly Gly Gly Gly Gly Ser (SEQ ID NO: 431); Ser Gly Gly Gly Gly Gly (SEQ ID NO: 432); Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser (SEQ ID NO: 433); Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly (SEQ ID NO: 434); (Gly Gly Gly Gly Ser)_n (SEQ ID NO: 435), en donde n es un número entero de uno o más; y (Ser Gly Gly Gly Gly)_n (SEQ ID NO: 436), en donde n es un número entero de uno o más.

[0116] En ciertas realizaciones, el enlazador es un enlazador compuesto sintético (agente de reticulación química). Los ejemplos de agentes de reticulación disponibles en el mercado incluyen N-hidroxisuccinimida (NHS), disuccinimidilsuberato (DSS), bis(sulfosuccinimidil)suberato (BS3), ditiobis(succinimidilpropionato) (DSP), ditiobis(sulfosuccinimidilpropionato) (DTSSP), bis(succinimidilsuccinato) de etileneglicol (EGS), bis(sulfosuccinimidilsuccinato) de etileneglicol (sulfo-EGS), tartrato de disuccinimidilo (DST), tartrato de disulfosuccinimidilo (sulfo-DST), bis[2-(succinimidooxicarbonilo)etil]sulfona (BSOCOES), y bis[2-(sulfosuccinimidooxicarbonilo)etil]sulfona (sulfo-BSOCOES).

[0117] La secuencia de aminoácidos del VH o VL en los minicuerpos puede incluir modificaciones tales como sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones. Por ejemplo, la modificación puede estar en una o más de las CDR del anticuerpo anti-gp120 o fragmento de unión a antígeno del mismo. En ciertas realizaciones, la modificación implica una, dos o tres sustituciones de aminoácidos en una o más CDR del dominio VH y/o VL del minicuerpo anti-gp120. Dichas sustituciones se realizan para mejorar la unión y/o la actividad funcional del minicuerpo anti-gp120. En otras realizaciones, uno, dos o tres aminoácidos de las CDR del anticuerpo anti-gp120 o su fragmento de unión a antígeno pueden eliminarse o agregarse siempre que haya una unión a gp120 y/o actividad funcional cuando VH y VL estén asociados.

[0118] En algunas realizaciones, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, no comprenden un péptido señal. En algunas realizaciones, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, comprenden un péptido señal N-terminal. El péptido señal puede ser un péptido señal endógeno (por ejemplo, de una proteína de inmunoglobulina nativa o de tipo silvestre), o de un polipéptido heterólogo (por ejemplo, una proteína no inmunoglobulina). En algunas realizaciones, El péptido señal heterólogo es de una proteína secretada, por ejemplo, una proteína sérica, una inmunoglobulina o una citoquina. En algunas realizaciones, el

péptido señal proviene de un péptido señal de albúmina sérica (por ejemplo, con la secuencia de aminoácidos KWVTFISLLFLFSSAYS (SEQ ID NO: 620). En algunas realizaciones, el péptido señal comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYG (SEQ ID NO: 621), MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 622), METDTLLLWVLLLWVPGSTG (SEQ ID NO: 623), MKWVTFISLLFLFSSAYS (SEQ ID NO: 624), MRCLAEFLGLLVLWIPGAIG (SEQ ID NO: 625), y MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYG (SEQ ID NO: 626). El péptido señal pueden diseñarse para ser escindidos, por ejemplo, después de la secreción de la célula, para formar una proteína de fusión madura. Un péptido señal de albúmina de suero humano modificado para secretar proteínas en células que puede encontrar uso para expresar las proteínas de fusión presentes son descritos, por ejemplo, en Attallah, et al., *Protein Expr Purif.* (2017) 132:27-33. Orientación adicional para la selección de secuencias de péptidos señal para uso en la expresión de los anticuerpos documento y fragmentos de unión a antígeno de los mismos descritos en el presente son descritos, por ejemplo, en Kober, et al., *Biotechnol Bioeng.* (2013) 110(4):1164-73; Gibson, et al., *Biotechnol Bioeng.* 2017 Sep;114(9):1970-1977; Lin, et al., *Biotechnol J.* 2017 Sep;12(9). doi: 10.1002/biot.201700268 (PMID 28727292); Ramezani, et al., *Protein Expr Purif.* 2017 Jul;135:24-32; y Haryadi, et al., *PLoS One.* 2015 Feb 23;10(2):e0116878. Según sea apropiado, la cadena pesada y la cadena ligera, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, pueden tener los mismos o diferentes péptidos de señal cuando se expresan como proteínas individuales.

Modificaciones Fc

[0119] En ciertas realizaciones, los anticuerpos de esta divulgación incluyen uno o más modificaciones en la secuencia de aminoácidos en la región constante de cadena pesada (Fc) en comparación con la secuencia de aminoácidos de IgG1m17 (es decir, SEQ ID NO: 348). En ciertas realizaciones, los anticuerpos de esta divulgación incluyen uno o más modificaciones en la secuencia de aminoácidos en la región constante de cadena pesada (Fc) en comparación con otros anticuerpos anti-VIH tal como el Anticuerpo A o el Anticuerpo B. En algunas realizaciones, estas modificaciones aumentan la estabilidad o aumentan la afinidad de unión del anticuerpo modificado en comparación con el Anticuerpo A o el Anticuerpo B. En ciertas realizaciones, estas modificaciones aumentan la estabilidad o aumentan la función efectora del anticuerpo modificado en comparación con el Anticuerpo A o el Anticuerpo B. En algunas realizaciones, ciertas de estas modificaciones, mejoran la farmacocinética del anticuerpo en comparación con el Anticuerpo A o el Anticuerpo B. En ciertas realizaciones,

ciertas de estas modificaciones, aumentan la vida media del anticuerpo en comparación con el Anticuerpo A o el Anticuerpo B. En otras realizaciones, ciertas de estas modificaciones, aumentan la función efectora del anticuerpo y mejoran la farmacocinética del anticuerpo en comparación con el Anticuerpo A o el Anticuerpo B. En otras realizaciones, ciertas de estas modificaciones, aumentan la función efectora del anticuerpo y aumentan la vida media del anticuerpo en comparación con el anticuerpo A o el Anticuerpo B. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una región constante de la cadena pesada con una o más modificaciones de secuencia de aminoácidos en comparación con SEQ ID NO: 348. En ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o los fragmentos de unión a gp120 tienen una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 278. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en: SEQ ID NOs.: 477 y 278, respectivamente, y comprende una región constante de la cadena pesada con una o más modificaciones de secuencia de aminoácidos en comparación con SEQ ID NO: 348. En algunas realizaciones, estas sustituciones mejoran la función efectora. En algunas realizaciones, estas sustituciones incrementan la vida media. En algunas realizaciones, estas sustituciones mejoran la función efectora e incrementan la vida media.

[0120] En ciertas realizaciones, la una o más modificaciones se seleccionan de las siguientes sustituciones de aminoácidos de Fc (numeración UE) o combinaciones de las mismas: L234F; L235E; G236A; S239D; F243L; D265E; D265A; S267E; H268F; R292P; N297Q; N297A; S298A; S324T; I332E; S239D; A330L; L234F; L235E; P331S; F243L; Y300L; V305I; P396L; S298A; E333A; K334A; E345R; L235V; F243L; R292P; Y300L; P396L; M428L; E430G; N434S; G236A, S267E, H268F, S324T, y I332E; G236A, S239D, y I332E; S239D, A330L, I332E; L234F, L235E, y P331S; F243L, R292P, Y300L, V305I, y P396L; G236A, H268F, S324T, y I332E; S239D, H268F, S324T, y I332E; S298A, E333A, y K334A; L235V,

F243L, R292P, Y300L, y P396L; S239D, I332E; S239D, S298A, y I332E; G236A, S239D, I332E, M428L, y N434S; G236A, S239D, A330L, I332E, M428L, y N434S; S239D, I332E, G236A y A330L; M428L y N434S; M428L, N434S; G236A, S239D, A330L, y I332E; y G236A y I332E. En ciertas realizaciones, una, dos, tres, cuatro, o más sustituciones de aminoácidos se introducen en una región Fc para alterar (por ejemplo, aumentar) la función efectora del anticuerpo. Por ejemplo, estas sustituciones están ubicadas en las posiciones seleccionadas del grupo que consiste en residuos de aminoácidos 236, 239, 330 y 332 (de acuerdo con numeración UE). Estas posiciones pueden reemplazarse con un residuo de aminoácido diferente, de modo que el anticuerpo tenga una función efectora mejorada. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH que comprende CDR VH 1-3 y una VL que comprende CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una región constante de cadena pesada con las siguientes modificaciones (numeración de la UE) en comparación con SEQ ID NO: 348: S239D, I332E, G236A, A330L, M428L, N434S. En ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-gp120 o los fragmentos de unión a gp120 tienen una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 278, y comprende una región constante de cadena pesada con las siguientes modificaciones (numeración de la UE) en comparación con SEQ ID NO: 348: S239D, I332E, G236A, A330L, M428L, N434S. En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en: SEQ ID NOs.: 477 y 278, respectivamente, y comprende una región constante de cadena pesada con las siguientes modificaciones (numeración de la UE) en comparación con SEQ ID NO: 348: S239D, I332E, G236A, A330L, M428L, N434S. En algunas realizaciones, estas sustituciones mejoran la función efectora. En algunas realizaciones, estas sustituciones incrementan la vida media. En algunas realizaciones, estas sustituciones mejoran la función efectora e incrementan la vida media.

[0121] En ciertas instancias, los anticuerpos de la presente solicitud comprenden mutaciones que aumentan o mejoran la función efectora al mejorar la unión del Fc para la activación de

FcγRs. En algunas instancias, los anticuerpos de la presente solicitud comprenden mutaciones que aumentan la vida media farmacocinética del anticuerpo.

[0122] Las mutaciones que aumentan la vida media de un anticuerpo son conocidas en la técnica. En una realización, la región constante de un anticuerpo descrito en el presente documento comprende una sustitución de metionina a tirosina en la posición 252 (numeración UE), una sustitución de serina a treonina en la posición 254 (numeración UE), y una sustitución de treonina a ácido glutámico en la posición 256 (numeración UE). Ver, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 7,658,921. Este tipo de mutante, designado como un "mutante YTE" exhibe una vida media cuatro veces mayor en comparación con las versiones de tipo silvestre del mismo anticuerpo (Dall'Acqua et al., *J Biol Chem*, 281: 23514-24 (2006); Robbie et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 57(12):6147-6153 (2013)). En ciertas realizaciones, un anticuerpo comprende un dominio constante IgG que comprende una, dos, tres o más sustituciones de aminoácidos de residuos de aminoácidos en las posiciones 251-257, 285-290, 308-314, 385-389, y 428-436 (numeración UE). En otras realizaciones, un anticuerpo descrito en el presente documento comprende mutaciones T250Q y M428L (numeración UE). En otras realizaciones, un anticuerpo descrito en el presente documento (por ejemplo, Duobodies®) comprende mutaciones H433K y N434F (numeración UE).

Anticuerpos Conjugados

[0123] Cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento pueden ser anticuerpos conjugados que se unen a diversas moléculas, incluidas las sustancias macromoleculares, tal como los polímeros (por ejemplo, polietilén glicol (PEG), polietilénimina (PEI) modificada con PEG (PEI-PEG), copolímeros de ácido poliglutámico (PGA) (N-(2-Hidroxipropil) metacrilamida (HPMA)), ácido hialurónico, materiales radiactivos (por ejemplo, ⁹⁰Y, ¹³¹I, ¹²⁵I, ³⁵S, ³H, ¹²¹In, ⁹⁹Tc), sustancias fluorescentes (por ejemplo, fluoresceína y rodamina), sustancias luminescentes (por ejemplo, luminol), Qdots, haptenos, enzimas (por ejemplo, glucosa oxidasa), quelatos de metal, biotina, avidina, y fármacos.

[0124] En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos descritos en el presente documento se conjugan con un agente citotóxico, por ejemplo, para la administración y eliminación de una célula infectada con VIH. En varias realizaciones, el agente citotóxico es un pequeño compuesto orgánico o un ácido nucleico inhibitorio, por ejemplo, un ARN inhibitorio corto (ARNip), un microARN (miARN). En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos

descritos en el presente documento se conjugan con un agente citotóxico seleccionado del grupo que consiste en monometil auristatina E (MMAE), monometil auristatina F (MMAF), una caliqueamicina, ansamitocina, maitansina o un análogo de los mismos (por ejemplo, mertansina/emtansina (DM1), ravtansina/soravtansina (DM4)), una antraciclina (por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina), pirrolobenzodiazepina (PBD) agente entrecruzador de ADN SC-DR002 (D6.5), duocarmicina, inhibidores de un microtúbulo (MTI) (por ejemplo, un taxano, un vinca alcaloide, una epotilona), una pirrolobenzodiazepina (PBD) o dímero del mismo, una duocarmicina (A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065), y una exotoxina de *Pseudomonas*.

[0125] Los anticuerpos conjugados descritos anteriormente pueden prepararse realizando modificaciones químicas en los anticuerpos o las formas de peso molecular más bajo de los mismos descritos en el presente documento. Los métodos para modificar anticuerpos son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, US 5,057,313 y US 5,156,840).

Ácidos nucleicos

[0126] Esta descripción también proporciona un polinucleótido o polinucleótidos que codifican un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno descrito en el presente documento, vectores que comprende dichos polinucleótidos, y células huésped (por ejemplo, células de mamífero incluyendo células de hámster o células humanas, células de plantas, células de levadura, células de bacterias, incluyendo células de *E. coli*) que comprenden dichos polinucleótidos o vectores de expresión. Se proporcionan en el presente documento polinucleótidos que comprende secuencia(s) de nucleótido(s) que codifican cualquiera de los anticuerpos proporcionados en el presente documento, así como vector(es) que comprende dichas secuencias de polinucleótidos, por ejemplo, vectores de expresión para su expresión eficiente en células huésped, por ejemplo, células de mamífero.

[0127] En otro aspecto, esta divulgación proporciona polinucleótidos o moléculas de ácido nucleico que codifican un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico codifican una cadena ligera de anticuerpo (o un fragmento de la misma) o una cadena ligera de anticuerpo (o un fragmento de la misma), o ambos de la presente solicitud. En otras realizaciones, el ácido nucleico es un ADN, un ADNc, o un ARNm. En algunas otras realizaciones, la molécula de ácido nucleico está optimizada en el codón para mejorar la expresión en una célula huésped.

[0128] En un aspecto, esta divulgación proporciona polinucleótidos que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican las VH, VL, o VH y VL de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno que se unen a gp120. En ciertas instancias, las VH y VL tienen los aminoácidos establecidos respectivamente en SEQ ID NOs.: 182 y 275; 182 y 278; 182 y 279; 182 y 280; 182 y 281; 182 y 282; 182 y 292; 182 y 304; 182 y 307; 182 y 309; 220 y 310; o 220 y 311.

[0129] En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento polinucleótidos que comprende una secuencia de nucleótidos que codifican los CDRs, cadena ligera, o cadena pesada de un anticuerpo descrito en el presente documento. Los polinucleótidos pueden comprender secuencias de nucleótidos que codifican una cadena ligera o dominio variable de cadena ligera que comprende los CDRs de VL de anticuerpos descritos en el presente documento (ver, por ejemplo, Tablas arriba). Los polinucleótidos pueden comprender secuencias de nucleótidos que codifican una cadena pesada o dominio variable de cadena pesada que comprende los CDRs de VH de anticuerpos descritos en el presente documento (ver, por ejemplo, Tablas arriba). En una realización, un polinucleótido descrito en el presente documento codifica una cadena ligera variable o una cadena ligera con los VL-CDRs que comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs: 140, 141, y 142, respectivamente. En otra realización, un polinucleótido descritos en el presente documento codifica una cadena pesada variable o cadena pesada con CDRs de VH que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs: 137, 138, y 139, respectivamente. En una realización, un polinucleótido descritos en el presente documento codifica un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 275, 278, 279, 280, 281, 282, 292, 304, 307, 309, 310 o 311. En otra realización, un polinucleótido descritos en el presente documento codifica un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 182 o 220. En aún otra realización, un polinucleótido descritos en el presente documento codifica una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 49, 100, 101, 103, 104, 105, 106, 107, 117, 129, 132, 134, 135, o 136. En otra realización, un polinucleótido descritos en el presente documento codifica una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 o 42. En una realización, un polinucleótido descrito aquí codifica un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 278. En otra realización, un polinucleótido descrito en el presente documento codifica un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 477. En otra realización más, un

polinucleótido descrito en el presente documento codifica una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 103. En otra realización, un polinucleótido descrito en el presente documento codifica una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 529.

[0130] En algunas realizaciones, el ácido nucleico o ácidos nucleicos codifican una VH seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 181-221 y 465-478 y que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de ácido nucleico seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 572-581; y codifica una VL seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 222-311, 479-516 y 569 y que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 582-595.

[0131] En algunas realizaciones, el ácido nucleico o ácidos nucleicos codifican una HC seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1-47 y 517-530 y que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de ácido nucleico seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 596-605; y codifican una LC seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 48-136 y 531-567 y que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%, idéntica a una secuencia de ácido nucleico seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 606-619.

[0132] En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico o las moléculas están sesgadas en el codón para aumentar la expresión en una célula huésped deseada, por ejemplo, en células humanas, células de mamífero, células de levadura, células de plantas, células de insecto, o células de bacterias, por ejemplo, células de *E. coli*. En consecuencia, se proporcionan polinucleótidos que codifican un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, como se describe en el presente documento, en donde los polinucleótidos son sesgados en codón, comprenden secuencias de señal heteróloga de reemplazo y/o tienen elementos de inestabilidad ARNm eliminados. Métodos para generar ácidos nucleicos sesgados en codón puede llevarse a cabo adaptando los métodos descritos en, por ejemplo, las patentes de

Estados Unidos 5,965,726; 6,174,666; 6,291,664; 6,414,132; y 6,794,498. Se proporciona el uso de codón preferido para la expresión de un anticuerpo o fragmentos de unión a antígeno en células huésped deseadas, por ejemplo, enkazusa.o.jp/codon/; y genscript.com/tools/codon-frequency-table.

[0133] Polinucleótidos ilustrativos que codifican la VH y la VL de los anticuerpos anti-gp120 y fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento, sesgados en codón para una expresión mejorada en una célula huésped de mamífero, se proporcionan en las Tablas XII y XIII. Polinucleótidos ilustrativos que codifican la HC y la LC de los anticuerpos anti-gp120 y fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento, sesgados en codón para una expresión mejorada en una célula huésped de mamífero, se proporcionan en las Tablas XIV y XV.

[0134] Según sea apropiado, en ciertas realizaciones, el final 3' del polinucleótido o polinucleótidos que codifican los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento, comprenden múltiples codones de parada en tándem, por ejemplo, dos o más TAG (“ámbar”), TAA (“ocre”) o TGA (“ópalo” o “ocre oscuro”) codones de parada en tándem. Los múltiples codones de parada en tándem pueden ser iguales o diferentes. En realizaciones donde el polinucleótido es un ARNm, el final 3' del polinucleótido puede comprender una cola poli-A.

[0135] Se abarcan también por esta divulgación polinucleótidos que codifican un anticuerpo anti-gp120 o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo anti-CD3 o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo anti-CD16 o fragmento de unión a antígeno del mismo, o un anticuerpo anti-CD89 o fragmento de unión a antígeno del mismo que están optimizados, por ejemplo, por optimización de codones, reemplazo con secuencias de señales heterólogas y eliminación de elementos de inestabilidad de ARNm. Los métodos para generar ácidos nucleicos optimizados pueden llevarse a cabo mediante la adaptación de los métodos descritos en, por ejemplo, las patentes de EE. UU. 5,965,726; 6,174,666; 6,291,664; 6,414,132; y 6,794,498.

[0136] En algunas realizaciones, el uno o más polinucleótidos que codifican los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno, descritos en el presente documento, están formulados o encapsulados en una nanopartícula lipídica (LNP). Como se usa en el presente documento, el término "nanopartícula lipídica" se refiere a una o más nanopartículas esféricas con un diámetro promedio de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1000 nanómetros, y que comprenden una matriz de núcleo lipídico sólido que puede solubilizar moléculas lipófilas. En

ciertas realizaciones, el núcleo lipídico está estabilizado por surfactantes (por ejemplo, emulsificantes), y pueden comprender uno o más triglicéridos (por ejemplo, tristearina), diglicéridos (por ejemplo, glicerol bahenato), monoglicéridos (por ejemplo, glicerol monostearato), ácidos grasos (por ejemplo, ácido esteárico), esteroides (por ejemplo, colesterol), y ceras (por ejemplo, palmitato de cetilo), incluyendo combinaciones de los mismos. Nanopartículas lipídicas se describen, por ejemplo, en Petrilli et al., *Curr Pharm Biotechnol.* 15:847-55, 2014; y Patente de Estados Unidos Nos. 6,217,912; 6,881,421; 7,402,573; 7,404,969; 7,550,441; 7,727,969; 8,003,621; 8,691,750; 8,871,509; 9,017,726; 9,173,853; 9,220,779; 9,227,917; y 9,278,130, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad. Moléculas de ARNm encapsuladas en LNP que codifican un anticuerpo ampliamente neutralizante son descritas, por ejemplo, en Pardi, *et al.*, *Nat Commun.* (2017) 8:14630. En ciertas realizaciones, el uno o más polinucleótidos que codifican los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno, descritos en el presente documento, están formulados o encapsulados en un LNP compuesto por un lípido catiónico ionizable/fosfatidilcolina/colesterol/PEG-lípido, por ejemplo, en relaciones molares de aproximadamente 50:10:38,5:1.5 mol mol⁻¹, respectivamente.

TABLA XII - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN REGIONES VARIABLES DE CADENA PESADA (VH)

SEQ ID NO:	Secuencia de polinucleótido que codifican VH
572	CAGGTGCAGTTGTTGCAGTCTGGCGCCGCTGTTACAAAGCCTGGCGCTTCTGTTAGAGTGTCTGCGAGGCCTCCGGCTACAACAT CAGAGACTACTTCATCCACTGGTGGCGGCAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAATGGGTGCGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGC CTAACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTGGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGAC CTGAAGGCCCTGAGATCCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTCGATGTGTGGGGCTC TGGCACCCAAGTGACCGTGTCTCT
573	CAGGTGCAGCTGCTGCAGTCTGGCGCCGCTGTGACAAAACCAGGCGCTTCTGTGCGGGTGTCTGCGAGGCCAGCGGCTACAACAT CCGGGACTACTTCATTCACTGGTGGCGCCAGGCCCCCTGGACAGGGACTGCAGTGGGTGGGATGGATCAACCCCAAGACCGGCCAGC CCAACAACCCCAAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCAGCTGGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGAC CTGAAGGCCCTGCGGAGCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTCGACGTGTGGGGCAG CGGCACCCAAGTGACCGTGTCTCT
574	CAGGTGCAGTTGTTGCAGTCTGGCGCCGCTGTTACAAAGCCTGGCGCTTCTGTTAGAGTGTCTGCGAGGCCTCCGGCTACAACAT CAGAGACTACTTCATCCACTGGTGGCGGCAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAATGGGTGCGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGC CTAACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTTCGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGAC CTGAAGGCCCTGAGATCCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGACTTCGATGTGTGGGGCTC TGGCACCCAAGTGACCGTGTCTCT
575	CAGGTGCAGCTGCTGCAGTCTGGCGCCGCTGTGACAAAACCAGGCGCTTCTGTGCGGGTGTCTGCGAGGCCAGCGGCTACAACAT CCGGGACTACTTCATTCACTGGTGGCGCCAGGCCCCCTGGACAGGGACTGCAGTGGGTGGGATGGATCAACCCCAAGACCGGCCAGC CCAACAACCCCAAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCAGCTTCGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGAC CTGAAGGCCCTGCGGAGCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTCGACGTGTGGGGCAG CGGCACCCAAGTGACCGTGTCTCT
576	CAGGTCCACTTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTGACAAAGCCTGGCGCTTCTGTGAGAGTGTCTTGCGAGGCCTCTGGCTACAAGAT CCGGGACCACTTTATCCACTGGTGGCGCAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAATGGGTGCGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGC CTAACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTGGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGAC

TABLA XII - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN REGIONES VARIABLES DE CADENA PESADA (VH)

SEQ ID NO:	Secuencia de polinucleótido que codifican VH
	CTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCTATCTACTTTTGCGCCAGACAGAGATCCGACTACTGGGATTTTCGATGTGTGGGGCTC TGGCACCCAAGTGACCGTGTCTCT
577	CAGGTCCACCTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTTACAAAACCAGGCGCCTCTGTTAGAGTGTCTTGCGAGGCCAGCGGCTACAAGAT CAGGGACCACTTTATTCAGTGGTGGCGCCAGGCTCCAGGACAGGGACTTCAATGGGTCGGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGC CTAACAACCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCTCTGACAAGACACGCCAGCTGGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGAC CTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCCATCTATTTTTTGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTTCGATGTGTGGGGCAG CGGCACCCAAGTGACAGTCTCTTCT
578	CAGGTCCACTTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTGACAAAGCCTGGCGCTTCTGTGACAGTGTCTTGCGAGGCCTCTGGCTACAAGAT CCGGGACCACTTTATCCACTGGTGGCGACAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAGTGGGTCGGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGC CTAACAACCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTTCGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGAC CTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCTATCTACTTTTGCGCCAGACAGAGATCCGACTACTGGGACTTCGATGTGTGGGGCTC TGGCACCCAAGTGACCGTGTCTCT
579	CAGGTCCACCTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTTACAAAACCAGGCGCCTCTGTTAGAGTGTCTTGCGAGGCCAGCGGCTACAAGAT CAGGGACCACTTTATTCAGTGGTGGCGCCAGGCTCCAGGACAGGGACTTCAATGGGTCGGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGC CTAACAACCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCTCTGACAAGACACGCCAGCTTCGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGAC CTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCCATCTATTTTTTGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTTCGATGTGTGGGGCAG CGGCACCCAAGTGACAGTCTCTTCT
580	CAGGTCCACTTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTGACAAAGCCTGGCGCTTCTGTGACAGTGTCTTGCGAGGCCTCCGGCTACAACAT CCGGGACTACTTTATCCACTGGTGGCGCCAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAATGGGTCGGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGC CTAACAACCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTGGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGAC CTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCTATCTACTTTTGCGCCAGACAGAGATCCGACTACTGGGATTTTCGATGTGTGGGGCTC TGGCACCCAAGTGACCGTGTCTCT

TABLA XII - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN REGIONES VARIABLES DE CADENA PESADA (VH)

SEQ ID NO:	Secuencia de polinucleótido que codifican VH
581	CAGGTCCACCTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTTACAAAACCAGGCGCCTCTGTTAGAGTGTCTTGCGAGGCCAGCGGCTACAACAT CCGGGACTACTTTATTCACTGGTGGCGCCAGGCTCCAGGACAGGGACTTCAATGGGTCGGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGC CTAACAACCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCTCTGACAAGACACGCCAGCTGGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGAC CTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCCATCTATTTTGGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTGATGTGTGGGGCAG CGGCACCCAAGTGACAGTCTCTTCT

TABLA XIII - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN REGIONES VARIABLES DE CADENA LIGERA (VL)

SEQ ID NO:	Secuencia de polinucleótido que codifican VL
582	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCCTCTTTATCCGCTAGCGTCGGCGATACCGTGACCATCACATGCCAAGCTAACGGCTACCT CAACTGGTACCAGCAGCGGAGGGGAAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAGCTGGAGAGGGGAGTGCCTTCCCGGT TCAGCGGAAGGAGGTGGGGACAAGAATACAATTTAACCATCAACAATTTACAGCCCGAGGACATCGCTACCTACTTCTGCCAAGTT TACGAGTTCGTGGTGCCCGGCACTCGTCTGGATCTGAAG
583	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATACCGTGACCATTACCTGCCAGGCCAACGGCTACCT GAACTGGTATCAGCAGCGGAGAGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGGCAGCAAGCTGGAAAAGAGGCGTGCCAGCAGAT TCAGCGGCAGAAGATGGGGCCAGGAGTACAACCTGACCATCAACAACCTGCAGCCCGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTG TACGAGTTCGTGGTGCCCGGCACACGGCTGGACCTGAAA
584	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATACCGCTACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCT GAACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAACTGGAAAAGAGGCGTGCCCTCTCGGT TCTCTGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACAACCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTG TACGAGTTCGTGGTGCCCTGGCACAAGACTGGACCTGAAG

TABLA XIII - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN REGIONES VARIABLES DE CADENA LIGERA (VL)

SEQ ID NO:	Secuencia de polinucleótido que codifican VL
585	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACACCGCAACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTATCT GAACTGGTATCAACAGAGGAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAGCAAGCTGGAGAGGGGCGTTCCAGCCGCT TCAGCGGCAGGAGGTGGGGCCAGGAGTACAACCTTACAATCAACAACCTGCAGCCGAGGACATCGCCACCTATTTCTGCCAAGTT TACGAGTTCGTGGTGCCCGGCACCAGGCTGGACCTGAAG
586	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGCTACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCT GAACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAAAGAGGCGTGCCCTCCAGAT TCTCCGGCTCTAGATGGGGCCAAGAGTACAACCTGACCATCTCCAGCCTCCAGCCTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTG TACGAGTTCCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAG
587	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGCAACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTATCT GAACTGGTATCAACAGAGAAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAGCAAGCTGGAGAGGGGCGTTCCAGCCGCT TCAGCGGCTCAAGGTGGGGCCAGGAGTACAACCTTACAATCTCATCCCTGCAGCCGAGGACATCGCCACCTATTTCTGCCAAGTT TACGAGTTCCTTCGGACCCGGCACCAGGCTGGACCTGAAG
588	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCAGAGTGGGCGACACCGTGACAATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCT GAACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAAAGAGGCGTGCCCGCTAGAT TCTCCGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACAACCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTGAGGACGTGGCCACATACTTTTGCCAGGTG TACGAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGACTGGACCTGAAG
589	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCCGCTGGGCGACACCGTGACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTATCT GAACTGGTATCAACAGAGGAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAGCAAGCTGGAGAGGGGCGTTCCCGCACGCT TCAGCGGCAGGAGGTGGGGCCAGGAGTACAACCTTACAATCAACAACCTGCAGCCGAGGACGTGCGCCACCTATTTCTGCCAAGTT TACGAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGGCTGGACCTGAAG
590	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATACCGCTACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCT GAACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAAAGAGGCGTGCCCTCTCGGT

TABLA XIII - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN REGIONES VARIABLES DE CADENA LIGERA (VL)

SEQ ID NO:	Secuencia de polinucleótido que codifican VL
	TCTCTGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTG TACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAG
591	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGATACCGCCACAATTACCTGTCAGGCCAACGGCTACCT GAACTGGTATCAGCAGCGGAGAGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCAGCAAGCTGGAAAGAGGCGTGCCAGCAGAT TCAGCGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTGAGGATATTGCCACATACTTTTGCCAGGTG TACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAG
592	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGCTACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCT GAACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAACTGGAAAGAGGCGTGCCCTCCAGAT TCTCCGGCTCTAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTG TACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAG
593	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATAGAGCCACAATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCT GAACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCAGCAAACTGGAAAGAGGCGTGCCAAGCAGAT TCAGCGGCTCTAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTG TACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAA
594	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCAGAGTGGGCGATACCGCTACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCT GAACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAACTGGAAAGAGGCGTGCCCGCTAGAT TCTCCGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTGAGGACGTGGCCACATACTTTTGCCAGGTG TACGAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGACTGGACCTGAAG
595	GATATTTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCCGCGTGGGCGACACCGCGACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTATCT GAACTGGTATCAACAGAGGAGGGGCAAGGCCCTAAGCTCCTGATATACGACGGCAGCAAGCTGGAGAGGGGCGTTCCCGCACGCT TCAGCGGCAGGAGGTGGGGCCAGGAGTACACCCTTACAATCAACAACCTGCAGCCGAGGACGTCGCCACCTATTTCTGCCAAGTT TACGAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGGCTGGACCTGAAG

TABLA XIV - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN CADENA PESADA (HC)	
SEQ ID NO:	SECUENCIA DE POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICAN HC
596	CAGGTGCAGTTGTTGCAGTCTGGCGCCGCTGTTACAAAGCCTGGCGCTTCTGTTAGAGTGTCTGCGAGGCCTCCGGCTACAACATC AGAGACTACTTCATCCACTGGTGGCGGCAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAATGGGTGCGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGCCT AACAACCCTAGACAGTTCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTGGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTG AAGGCCCTGAGATCCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTTCGATGTGTGGGGCTCTGGC ACCCAAGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGAAACC GCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCTGAGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCTGGTGTCTGACCTCCGGCGTGCAC ACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCTGCGACAAGACCCACACCTGT CCTCCATGTCTGCTCCAGAACTGCTGGCTGGCCCCGATGTCTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGG ACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTACACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTCTGCCTGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCTAAGGGCCAG CCTCGCGAGCCTCAGGTTTACACACTGCCTCCATCTCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCACTGACCTGCCTCGTGAAGGGC TTCTACCCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCC GACGGCTCATTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTTGTAGTGTGCTGCAC GAGGCCCTGCACTCCCACTATACCCAGAAGTCTCTGTCTCTGAGCCCCGGCAA
597	CAGGTGCAGCTGCTGCAGTCTGGCGCCGCTGTGACAAAACCAGGCGCTTCTGTGCGGGTGTCTGCGAGGCCAGCGGCTACAACATC CGGGACTACTTCATTCACTGGTGGCGCCAGGCCCCCTGGACAGGGACTGCAGTGGGTGGGATGGATCAACCCCAAGACCGGCCAGCCC AACAACCCAGACAGTTCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCAGCTGGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTG AAGGCCCTGCGGAGCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTTCGACGTGTGGGGCAGCGGC ACCCAAGTGACCGTGTCTCTGTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACA GCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCAC ACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCTGTGACAGTGTCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGT

TABLA XIV - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN CADENA PESADA (HC)	
SEQ ID NO:	SECUENCIA DE POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICAN HC
	CCCCCTTGTCTGCCCCGAAGTGTGGCTGGCCCTGACGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGG ACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTGCCCGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGACAG CCCC GCGAGCCCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGC TTCTACCCCGAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTCATTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGTAGCGTGTTCAT GAGGCTCTGCACAGCCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
598	CAGGTGCAGTTGTTGCAGTCTGGCGCCGCTGTTACAAAGCCTGGCGCTTCTGTTAGAGTGTCTGCGAGGCCTCCGGCTACAACATC AGAGACTACTTTCATCCACTGGTGGCGGCAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAATGGGTGCGGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGCCT AACAACCCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTTTCGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTG AAGGCCCTGAGATCCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGACTTCGATGTGTGGGGCTCTGGC ACCCAAGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGAAACC GCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCTGAGCCTGTGACAGTGTCTGGAACCTCTGGTGTCTGACCTCCGGCGTGCAC ACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGT CCTCCATGTCTGCTCCAGAACTGCTGGCTGGCCCCGATGTCTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGG ACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTCTGCCTGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCTAAGGGCCAG CCTCGCGAGCCTCAGGTTTACACACTGCCTCCATCTCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCACTGACCTGCCTCGTGAAGGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCC GACGGCTCATTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTTGTAGTGTGCTGCAC GAGGCCCTGCACTCCCACTATACCCAGAAGTCTCTGTCTCTGAGCCCCGGCAA

TABLA XIV - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN CADENA PESADA (HC)	
SEQ ID NO:	SECUENCIA DE POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICAN HC
599	CAGGTGCAGCTGCTGCAGTCTGGCGCCGCTGTGACAAAACCAGGCGCTTCTGTGCGGGTGTCTGCGAGGCCAGCGGCTACAACATC CGGGACTACTTCATTCACTGGTGGCGCCAGGCCCCCTGGACAGGGACTGCAGTGGGTGGGATGGATCAACCCCAAGACCGGCCAGCCC AACAACCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCAGCTTCGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTG AAGGCCCTGCGGAGCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTTCGACGTGTGGGGCAGCGGC ACCCAAGTGACCGTGTTCATCTGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACA GCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCAC ACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGT CCCCCTTGTCTGCCCCGAAGTGTGGCTGGCCCTGACGTGTTCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGG ACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACAGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTGCCCGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGACAG CCCCGCGAGCCCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGC TTCTACCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTCATTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGTAGCGTGTTCAT GAGGCTCTGCACAGCCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
600	CAGGTCCACTTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTGACAAAGCCTGGCGCTTCTGTGAGAGTGTCTTGCAGAGCCTCTGGCTACAAGATC CGGGACCACTTTATCCACTGGTGGCGACAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAGTGGGTGGGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGCCT AACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTGGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTG AAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCTATCTACTTTTGCGCCAGACAGAGATCCGACTACTGGGATTTTCGATGTGTGGGGCTCTGGC ACCCAAGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCCTGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGAAACC GCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCTGAGCCTGTGACAGTGTCTCTGGAAGTCTGGTGTCTGACCTCCGGCGTGCAC ACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTGTCTGTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCTGCGACAAGACCCACACCTGT CCTCCATGTCTGTCTCCAGAACTGTGGCTGGCCCCGATGTCTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGG

TABLA XIV - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN CADENA PESADA (HC)	
SEQ ID NO:	SECUENCIA DE POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICAN HC
	ACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTCTGCCTGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCTAAGGGCCAG CCTCGCGAGCCTCAGGTTTACACACTGCCTCCATCTCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCACTGACCTGCCTCGTGAAGGGC TTCTACCCCTTCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCC GACGGCTCATTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTTGTAGTGTGCTGCAC GAGGCCCTGCACTCCCCTATACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCCTGGCAA
601	CAGGTCCACCTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTTACAAAACCAGGCGCCTCTGTTAGAGTGTCTTGCGAGGCCAGCGGCTACAAGATC AGGGACCACTTTATTCAGTGGTGGCGCCAGGCTCCAGGACAGGGACTTCAATGGGTGCGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGCCT AACAACCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCTCTGACAAGACACGCCAGCTGGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTG AAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCCATCTATTTTTGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTGATGTGTGGGGCAGCGGC ACCCAAGTGACAGTCTCTTCTGTAGTACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACA GCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGAC ACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGT CCCCCTTGTCTGCCCCGAAGTGTGGCTGGCCCTGACGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGG ACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCCTGCCCAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGACAG CCCCAGGAGCCCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGC TTCTACCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGACAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTCATTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTGAGTGTAGCGTGTGTCAT GAGGCTCTGCACAGCCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
602	CAGGTCCACTTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTGACAAAGCCTGGCGCTTCTGTGACAGTGTCTTGCGAGGCCTCTGGCTACAAGATC CGGGACCACTTTATCCACTGGTGGCGACAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAGTGGGTGCGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGCCT

TABLA XIV - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN CADENA PESADA (HC)	
SEQ ID NO:	SECUENCIA DE POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICAN HC
	AACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTTTCGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTG AAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCTATCTACTTTTGCGCCAGACAGAGATCCGACTACTGGGACTTCGATGTGTGGGGCTCTGGC ACCCAAGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGAACC GCTGCTCTGGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCTGAGCCTGTGACAGTGTCTGGAACCTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCAC ACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCTGCGACAAGACCCACACCTGT CCTCCATGTCTGCTCCAGAACTGCTGGCTGGCCCCGATGTCTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGG ACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGTCACCAGGATTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTCTGCCTGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCTAAGGGCCAG CCTCGCGAGCCTCAGGTTTACACACTGCCTCCATCTCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCACTGACCTGCCTCGTGAAGGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCC GACGGCTCATTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTTGTAGTGTGCTGCAC GAGGCCCTGCACTCCCACTATAACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCCTGGCAA
603	CAGGTCCACCTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTTACAAAACCAGGCGCCTCTGTTAGAGTGTCTTGCGAGGCCAGCGGCTACAAGATC AGGGACCACTTTATTTCACTGGTGGCGCCAGGCTCCAGGACAGGGACTTCAATGGGTGCGATGGATCAACCTAAGACCGGCCAGCCT AACAACCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCTCTGACAAGACACGCCAGCTTCGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTG AAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCCATCTATTTTTTGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTTCGATGTGTGGGGCAGCGGC ACCCAAGTGACAGTCTCTTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACA GCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCAC ACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGT CCCCCTTGTCTGCCCCGAAGTGTGCTGGCTGGCCCTGACGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGG ACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGTCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTGCCCGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGACAG

TABLA XIV - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN CADENA PESADA (HC)	
SEQ ID NO:	SECUENCIA DE POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICAN HC
	CCCCGCGAGCCCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTCATTTCTTCCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGTAGCGTGTTCAT GAGGCTCTGCACAGCCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
604	CAGGTCCACTTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTGACAAAGCCTGGCGCTTCTGTGAGAGTGTCTTGCGAGGCCTCCGGCTACAACATC CGGGACTACTTTATCCACTGGTGGCGGCAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAATGGGTGCGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGCCT AACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTGGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTG AAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCTATCTACTTTTGCGCCAGACAGAGATCCGACTACTGGGATTTTCGATGTGTGGGGCTCTGGC ACCCAAGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCCTGTGTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGAACC GCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCTGAGCCTGTGACAGTGTCTGGAACCTCTGGTGTCTGACCTCCGGCGTGCAC ACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCTGCGACAAGACCCACACCTGT CCTCCATGTCTGCTCCAGAACTGCTGGCTGGCCCCGATGTCTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGG ACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGATTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTCTGCCTGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCTAAGGGCCAG CCTCGCGAGCCTCAGGTTTACACACTGCCTCCATCTCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCACTGACCTGCCTCGTGAAGGGC TTCTACCCCTTCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCC GACGGCTCATTTCTTCCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTTGTAGTGTGCTGCAC GAGGCCCTGCACTCCCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCCTGGCAA
605	CAGGTCCACCTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTTACAAAACCAGGCGCCTCTGTTAGAGTGTCTTGCGAGGCCAGCGGCTACAACATC CGGGACTACTTTATTCACTGGTGGCGCCAGGCTCCAGGACAGGGACTTCAATGGGTGCGATGGATCAACCCTAAGACCGGCCAGCCT AACAACCCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCTCTGACAAGACACGCCAGCTGGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTG AAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCCATCTATTTTTGCGCCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTTCGATGTGTGGGGCAGCGGC ACCCAAGTGACAGTCTCTTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACA

TABLA XIV – POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN CADENA PESADA (HC)	
SEQ ID NO:	SECUENCIA DE POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICAN HC
	GCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCAC ACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCTGTACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGT CCCCCTTGTCTGCCCCCGAACTGCTGGCTGGCCCTGACGTGTTCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGG ACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTGCCCGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGACAG CCCCGCGAGCCCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGTAGCGTGTTGCAT GAGGCTCTGCACAGCCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

TABLA XV – POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN CADENA LIGERA (LC)	
SEQ ID NO:	SECUENCIA DE POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICAN LC
606	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCCTCTTTATCCGCTAGCGTCGGCGATACCGTGACCATCACATGCCAAGCTAACGGCTACCTCAACTGGTACCAGCAGCGGAGGGGAAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAGCTGGAGAGGGGAGTGCCTTCCCGGTTACAGCGGAAGGAGGTGGGGACAAGAATACAATTTAACCATCAACAATTTACAGCCCGAGGACATCGCTACCTACTTCTGCCAAGTTTACGAGTTCGTGGTGCCCGGCACTCGTCTGGATCTGAAGAGGACCGTGCCCGCCCCCTCCGTGTTTCATCTTTCCCCCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACC GCCTCCGTGGTGTGTTTACTGAACA ACTTCTACCCTCGTGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCTTACAGTCCGGCAACTCCCAAG AATCCGTGACCGAGCAAGATAGCAAGGACTCCACCTACTCCCTCTCCAGCACTTTAACTTTATCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGTGAGGTGACCCACCAAGGTCTGTCCTCCCCCGTGACAAAGTCCCTTCAATCGGGCGAGTGT

TABLA XV - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN CADENA LIGERA (LC)	
SEQ ID NO:	SECUENCIA DE POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICAN LC
607	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATACCGTGACCATTACCTGCCAGGCCAACGGCTACCTG AACTGGTATCAGCAGCGGAGAGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGGCAGCAAGCTGGAAAGAGGCGTGCCAGCAGATTC AGCGGCAGAAGATGGGGCCAGGAGTACAACCTGACCATCAACAACCTGCAGCCCGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTAC GAGTTCGTGGTGCCCGGCACACGGCTGGACCTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGT
608	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATACCGCTACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCTG AACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAAAGAGGCGTGCCCTCTCGGTTC TCTGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACAACCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTAC GAGTTCGTGGTGCCCTGGCACAAGACTGGACCTGAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCACCATCTGACGAGCAG CTGAAGTCTGGCACCGCTTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCC CTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCTTCCACACTGACCCTGTCT AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACAGA GGCGAGTGT
609	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACACCGCAACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTATCTG AACTGGTATCAACAGAGGAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAGCAAGCTGGAGAGGGGCGTTCAGCCGCTTC AGCGGCAGGAGGTGGGGCCAGGAGTACAACCTTACAATCAACAACCTGCAGCCCGAGGACATCGCCACCTATTTCTGCCAAGTTTAC GAGTTCGTGGTGCCCGGCACACGGCTGGACCTGAAGCGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAACGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGG GGCGAGTGC

TABLA XV - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN CADENA LIGERA (LC)	
SEQ ID NO:	SECUENCIA DE POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICAN LC
610	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGCTACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCTG AACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAAAGAGGCGTGCCCTCCAGATTC TCCGGCTCTAGATGGGGCCAAGAGTACAACCTGACCATCTCCAGCCTCCAGCCTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTAC GAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAGAGAACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCACCATCTGACGAGCAG CTGAAGTCTGGCACCCTTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCT CTCCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCT AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACAGA GGCGAGTGT
611	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGCAACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTATCTG AACTGGTATCAACAGAGAAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAGCAAGCTGGAGAGGGGCGTTCCAGCCGCTTC AGCGGCTCAAGGTGGGGCCAGGAGTACAACCTTACAATCTCATCCCTGCAGCCCCGAGGACATCGCCACCTATTTCTGCCAAGTTTAC GAGTTCTTCGGACCCGGCACCAGGCTGGACCTGAAGCGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGTCTGGCACC GCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGG GGCGAGTGC
612	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCAGAGTGGGCGACACCGTGACAATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCTG AACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAAAGAGGCGTGCCGCTAGATTC TCCGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACAACCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTGAGGACGTGGCCACATACTTTTGCCAGGTGTAC GAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGACTGGACCTGAAGAGAACAGTTGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAG CTGAAGTCTGGCAGAGCTTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCC CTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCT AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACAGA GGCGAGTGT

TABLA XV - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN CADENA LIGERA (LC)	
SEQ ID NO:	SECUENCIA DE POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICAN LC
613	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCCGCGTGGGCGACACCGTGACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTATCTG AACTGGTATCAACAGAGGAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAGCAAGCTGGAGAGGGGCGTTCCCGCACGCTTC AGCGGCAGGAGGTGGGGCCAGGAGTACAACCTTACAATCAACAACCTGCAGCCCGAGGACGTCGCCACCTATTTCTGCCAAGTTTAC GAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGGCTGGACCTGAAGCGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGG GGCGAGTGC
614	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATACCGCTACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCTG AACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAACTGGAAAGAGGCGTGCCCTCTCGGTTC TCTGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTAC GAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAAGACTGGACCTGAAGAGAACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCACCATCTGACGAGCAG CTGAAGTCTGGCACCGCTTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCC CTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCTTCCACACTGACCCTGTCT AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTCAACAGA GGCGAGTGT
615	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGATACCGCCACAATTACCTGTCAGGCCAACGGCTACCTG AACTGGTATCAGCAGCGGAGAGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCAGCAAGCTGGAAAGAGGCGTGCCAGCAGATTC AGCGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTGAGGATATTGCCACATACTTTTGCCAGGTGTAC GAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAAGACTGGACCTGAAGAGAACAGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAG CTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAATAGCCAAGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCTACCTACTCTCTGAGCAGCACCTGACACTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCGG GGCGAGTGT

TABLA XV - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN CADENA LIGERA (LC)	
SEQ ID NO:	SECUENCIA DE POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICAN LC
616	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGCTACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCTG AACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAAAGAGGCGTGCCCTCCAGATTC TCCGGCTCTAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTAC GAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAGAGAACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCACCATCTGACGAGCAG CTGAAGTCTGGCACCGCTTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCC CTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCT AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACAGA GGCGAGTGT
617	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATAGAGCCACAATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCTG AACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCAGCAAACTGGAAAGAGGCGTGCCAAGCAGATTC AGCGGCTCTAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTAC GAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACGCTTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGT
618	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCAGAGTGGGCGATACCGCTACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTACCTG AACTGGTATCAGCAGAGAAGAGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAAAGAGGCGTGCCCGCTAGATTC TCCGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTGAGGACGTGGCCACATACTTTTGCCAGGTGTAC GAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGACTGGACCTGAAGAGAACAGTTGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAG CTGAAGTCTGGCACAGCTTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCC CTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCT AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACAGA GGCGAGTGT

TABLA XV - POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN CADENA LIGERA (LC)	
SEQ ID NO:	SECUENCIA DE POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICAN LC
619	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCCGCGTGGGCGACACCGCGACCATCACCTGTCAGGCCAACGGCTATCTG AACTGGTATCAACAGAGGAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAGCAAGCTGGAGAGGGGCGTTCCCGCACGCTTC AGCGGCAGGAGGTGGGGCCAGGAGTACACCCTTACAATCAACAACCTGCAGCCCGAGGACGTCGCCACCTATTTCTGCCAAGTTTAC GAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGGCTGGACCTGAAGCGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGG GGCGAGTGC

Vectores y Células huésped

[0137] Esta descripción también abarca vectores que comprende un ácido nucleico o ácidos nucleicos divulgados en el presente documento. Un vector puede ser de cualquier tipo, por ejemplo, un vector recombinante tal como un vector de expresión. Los vectores incluyen, entre otros, plásmidos, cósmidos, cromosomas bacterianos artificiales (BAC) y cromosomas artificiales de levadura (YAC) y vectores derivados de bacteriófagos o virus de plantas o animales (incluido el humano). Los vectores pueden comprender un origen de replicación reconocido por la célula huésped propuesta y en el caso de vectores de expresión, promotor y otras regiones reguladoras reconocidas por la célula huésped. En realizaciones adicionales, un vector comprende un polinucleótido que codifican un anticuerpo de la divulgación está operativamente vinculado a un promotor y, opcionalmente, a elementos reguladores adicionales. Ciertos vectores son capaces de replicación autónoma en un hospedador en el que se introducen (por ejemplo, los vectores que tienen un origen de replicación bacteriano pueden replicarse en bacterias). Otros vectores pueden integrarse en el genoma de un hospedador tras la introducción en el hospedador, y por lo tanto se replican junto con el genoma del hospedador. Los vectores incluyen, pero no se limitan a, aquellos adecuados para la producción recombinante de los anticuerpos divulgados en el presente documento.

[0138] La elección del vector depende de los procedimientos recombinantes seguidos y del hospedador utilizado. La introducción de vectores en células huésped puede efectuarse, entre otros, mediante transfección con fosfato de calcio, infección con virus, transfección mediada por DEAE-dextrano, transfección con lipofectamina o electroporación. Los vectores pueden replicarse de forma autónoma o pueden replicarse junto con el cromosoma en el que se han integrado. En ciertas realizaciones, los vectores contienen uno o más marcadores de selección. La elección de los marcadores puede depender de las células huésped de elección. Estos incluyen, pero no se limitan a, kanamicina, neomicina, puromicina, higromicina, zeocina, timidina quinasa, gen del virus del herpes simple (HSV-TK), y gen de dihidrofolato reductasa del ratón (dhfr). Los vectores que comprende uno o más moléculas de ácido nucleico que codifican los anticuerpos descritos en el presente documento, se unen operativamente a uno o más moléculas de ácido nucleico que codifican proteínas o péptidos que se pueden usar para aislar los anticuerpos también están cubiertos por la divulgación. Estas proteínas o péptidos incluyen, pero no se limitan a,

glutación-S-transferasa, proteína de unión a maltosa, polihistidina de unión a metal, proteína fluorescente verde, luciferasa y beta-galactosidasa.

[0139] En otras realizaciones, el vector que se usa es pDNAc™3.1+ (ThermoFisher, MA).

[0140] La divulgación también proporciona células huésped que comprende un ácido nucleico o un vector descritos en el presente documento. Cualquiera de una variedad de células huésped puede ser usado. En una realización, una célula huésped es una célula procariota, por ejemplo, *E. coli*. En otra realización, una célula huésped es una célula eucariota, por ejemplo, una célula de levadura, una célula de planta (por ejemplo, una célula de planta de tabaco), o una célula de mamífero, tal como una célula de Ovario de Hámster Chino (CHO) (por ejemplo, CHO-S, , ®, CHO-K1, CHO-K1a, CHO DG44, ExpiCHO™), células COS, células BHK, células NSO o células de melanoma Bowes. Ejemplos de células huésped humanas son, *inter alia*, células HeLa, 911, AT1080, A549, 293 y HEK293 (por ejemplo, HEK293E, HEK293T, Expi293™). Adicionalmente, anticuerpos (por ejemplo, scFv's) se pueden expresar en una célula de levadura tal como *Pichia* (ver, por ejemplo, Powers *et al.*, J Immunol Methods. 251:123-35 (2001)), *Hanseula*, o *Saccharomyces*. Se describe la producción de anticuerpo en plantas de tabaco transgénicas y cultivos de células de plantas, por ejemplo, en Sacks, *et al.*, *Plant Biotechnol J.* (2015) 13(8):1094-105; Klimyuk, *et al.*, *Curr Top Microbiol Immunol.* (2014) 375:127-54 y Cramer, *et al.*, *Curr Top Microbiol Immunol.* (1999) 240:95-118.

[0141] En algunas realizaciones, la célula huésped predominantemente sialila sitios de glicosilación unidos a N con las regiones variables de un dominio inmunoglobulina de unión a antígeno. En algunas realizaciones, los polinucleótidos que codifican un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, como se describe en el presente documento, se expresan en una célula huésped que sialila al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, o más, sitios de glicosilación unidos a N en los dominios variables (Fv, particularmente VL) de anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno expresados de los mismos. En algunas realizaciones, la célula sialila al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, o más, sitios de glicosilación unidos a N en la VL de anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno expresados. En algunas realizaciones, los

sitios de glicosilación unidos a N en la VL tienen una ocupación de ácido siálico (por ejemplo, un glicano que comprende uno o dos residuos de ácido siálico terminales) de al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, o más. Como se usa en el presente documento, "ocupación" se refiere al porcentaje del tiempo en que un glicano está unido a un sitio de glicosilación de aminoácidos predicho. En algunas realizaciones, la asparagina en la posición de aminoácido 72 en VL de acuerdo con Numeración Kabat (N72) está sialilada. En algunas realizaciones, los sitios de glicosilación unidos a N sialilados en la VL comprenden de 1 a 5 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 4 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 3 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 2 residuos de ácido siálico. Las células huésped humanas y de hámster sialilan predominantemente con ácido N-acetilneuramínico (NANA). En algunas realizaciones, la VL están sialilados o predominantemente sialilados con ácido N-acetilneuramínico (NANA). Las células huésped de ratón sialilan predominantemente con ácido N-glicolilneuramínico (NGNA). En algunas realizaciones, la VL están sialilados o predominantemente sialilados con ácido N-acetilneuramínico (NGNA). En algunas realizaciones, los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras biantenarias. En algunas realizaciones, los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras de glicano unidas a N complejas (por ejemplo, puede contener casi cualquier número de otros tipos de sacáridos, incluso más que los dos N-acetilglucosamina originales). En algunas realizaciones, los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras de glicano unidas a N híbridas (por ejemplo, puede contener residuos de manosa en un lado de la rama, mientras que en el otro lado una N-acetilglucosamina inicia una rama compleja).

[0142] El término "molécula de ácido nucleico" se refiere a una forma polimérica de nucleótidos e incluye cadenas tanto de sentido como anti-sentido de ARN, ADNc, ADN genómico y formas sintéticas y polímeros mixtos de los anteriores. Como se usa en el presente documento, el término molécula de ácido nucleico puede ser intercambiable con el término polinucleótido. En algunas realizaciones, un nucleótido se refiere a un ribonucleótido, desoxinucleótido o una forma modificada de cualquier tipo de nucleótido, y combinaciones de los mismos. Los términos también incluyen, pero no se limitan a, formas de ADN de cadena simple y doble. Además, un polinucleótido, por ejemplo, un ADNc o ARNm, puede incluir uno o ambos nucleótidos naturales y modificados unidos entre sí por enlaces de nucleótidos naturales y/o no naturales. Las moléculas de ácido

nucleico pueden modificarse químicamente o bioquímicamente o pueden contener bases de nucleótidos no naturales o derivadas, como apreciarán fácilmente los expertos en la materia. Dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, etiquetas, metilación, sustitución de uno o más de los nucleótidos naturales con un análogo, modificaciones internucleótidas tales como enlaces no cargados (por ejemplo, fosfonatos de metilo, fosfotriésteres, fosforamidatos, carbamatos, etc.), enlaces cargados (por ejemplo, fosforotioatos, fosforoditioatos, etc.), restos colgantes (por ejemplo, polipéptidos), intercaladores (por ejemplo, acridina, psoraleno, etc.), quelantes, alquiladores y enlaces modificados (por ejemplo, ácidos nucleicos alfa anoméricos, etc.). El término anterior también pretende incluir cualquier conformación topológica, incluidas las conformaciones monocatenarias, bicatenarias, parcialmente dúplex, triplex, en forma de horquilla, circular y con candado. Una referencia a una secuencia de ácido nucleico abarca su complemento a menos que se especifique lo contrario. Por lo tanto, debe entenderse que una referencia a una molécula de ácido nucleico que tiene una secuencia particular abarca su cadena complementaria, con su secuencia complementaria. El término también incluye ácidos nucleicos optimizados con codones.

[0143] El término "unido operativamente" se refiere a dos o más elementos de la secuencia de ácido nucleico que normalmente están unidos físicamente y están en una relación funcional entre sí. Por ejemplo, un promotor está operativamente vinculado a una secuencia de codificación si el promotor puede iniciar o regular la transcripción o expresión de una secuencia de codificación, en cuyo caso, la secuencia de codificación debe entenderse como "bajo el control de" el promotor.

[0144] Una "sustitución", como se usa en este documento, denota el reemplazo de uno o más aminoácidos o nucleótidos por diferentes aminoácidos o nucleótidos, respectivamente.

[0145] Un ácido nucleico "aislado" se refiere a una molécula de ácido nucleico que se ha separado de un componente de su entorno natural. Un ácido nucleico aislado incluye una molécula de ácido nucleico contenida en células que normalmente contienen la molécula de ácido nucleico, pero la molécula de ácido nucleico está presente de manera extracromosómica o en una ubicación cromosómica que es diferente de su ubicación cromosómica natural. "Ácido nucleico aislado que codifica un anticuerpo o fragmento del mismo" se refiere a una o más moléculas de ácido nucleico que codifican cadenas pesadas y ligeras de anticuerpo (o fragmentos del mismo), que incluyen dicha(s) molécula(s) de

ácido nucleico en un solo vector o vectores separados, y tal(es) molécula(s) de ácido nucleico presente en una o más ubicaciones en una célula huésped.

[0146] El término "vector", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula de ácido nucleico capaz de propagar otro ácido nucleico al que está enlazado. El término incluye el vector como una estructura de ácido nucleico autorreplicante, así como el vector incorporado en el genoma de una célula huésped en la que se ha introducido. Algunos vectores son adecuados para administrar la molécula de ácido nucleico o polinucleótido de la presente solicitud. Ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de ácidos nucleicos a los que están unidos operativamente. Dichos vectores se denominan en el presente documento vectores de expresión.

[0147] Los términos "célula huésped", "línea celular huésped" y "cultivo de células huésped" se usan indistintamente y se refieren a células en las que se ha introducido ácido nucleico exógeno, incluida la progenie de dichas células. Células huésped incluye "transformantes" y "células transformadas", que incluyen la célula primaria transformada y la progenie derivada de ellos sin tener en cuenta el número de pases. La progenie puede no ser completamente idéntica en contenido de ácido nucleico a una célula madre, pero puede contener mutaciones. La progenie mutante que tiene la misma función o actividad biológica que la seleccionada o seleccionada en la célula originalmente transformada se incluye en el presente documento.

[0148] Una "variante" de polinucleótido, como se usa el término en el presente documento, es un polinucleótido que típicamente difiere de un polinucleótido descrito específicamente en el presente documento en una o más sustituciones, supresiones, adiciones y/o inserciones. Dichas variantes pueden ocurrir naturalmente o pueden generarse sintéticamente, por ejemplo, modificando una o más de las secuencias de polinucleótidos de la invención y evaluando una o más actividades biológicas del polipéptido codificado como se describe en el presente documento y/o utilizando cualquiera de un número de Técnicas bien conocidas en la técnica.

[0149] El término "variante" también puede referirse a cualquier molécula natural o modificada por ingeniería genética que comprende una o más mutaciones de nucleótidos o aminoácidos.

[0150] Se proporciona además un receptor quimérico de antígeno (CAR) incluyendo un fragmento de anticuerpo de unión a antígeno como se describe en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el CAR se expresa en una célula T o una célula NK. Se proporciona además una célula T CAR que incluye una CAR como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, la célula T es una célula T CD4+, una célula T CD8, o una combinación de las mismas. En ciertas realizaciones, la célula se administra a un sujeto. En ciertas realizaciones, la célula es autóloga. En ciertas realizaciones, la célula es alogénica.

Métodos de Producción de Anticuerpos

[0151] Los anticuerpos monoespecíficos que se unen a gp120 y los anticuerpos biespecíficos que se unen a gp120 y CD3 humano (por ejemplo, CD3ε humano o CD3δ humano) o a gp120 y CD89 pueden producirse mediante cualquier método conocido en la técnica para la síntesis de anticuerpos, por ejemplo, mediante síntesis química o mediante técnicas de expresión recombinante.

[0152] Los métodos para producir anticuerpos monoespecíficos son muy conocidos en la técnica. Los métodos para hacer anticuerpos biespecíficos se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos No. 5,731,168; 5,807,706; 5,821,333; y las Publ. de las solicitud de Estados Unidos Nos. 2003/020734 y 2002/0155537. Se describen los anticuerpos tetravalentes biespecíficos y los métodos para hacerlos, por ejemplo, en WO 02/096948 y WO 00/44788, las divulgaciones de los cuales se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad. Además, otras publicaciones relacionadas con la fabricación de anticuerpos biespecíficos incluyen: WO 91/00360, WO 92/08802, WO92/05793, y WO 93/17715; Tutt et al., *J. Immunol.* 147:60-69 (1991); U.S. Pat. Nos. 4,474,893; 4,714,681; 4,925,648; 5,573,920; 5,601,819 y 9,212,230; y Kostelny et al., *J. Immunol.* 148:1547-1553 (1992).

[0153] Otro método ejemplar para producir anticuerpos biespecíficos es mediante la tecnología de perillas en orificios (Ridgway et al., *Protein Eng.*, 9:617-621 (1996); WO 2006/028936). El problema de emparejamiento erróneo de las cadenas pesadas de Ig, que es un inconveniente principal para la fabricación de anticuerpos biespecíficos, se reduce en esta tecnología mediante la mutación de aminoácidos seleccionados que forman la interfaz de los dominios CH3 en IgG. En las posiciones dentro del dominio CH3 en las que las dos cadenas pesadas interactúan directamente, se introduce un aminoácido con una pequeña cadena lateral (orificio) en la secuencia de una cadena pesada y un aminoácido con una

gran cadena lateral (botón) en la contraparte Ubicación interactiva de residuos en la otra cadena pesada. En algunos casos, los anticuerpos de la divulgación tienen cadenas de inmunoglobulina en las que los dominios CH3 se han modificado mediante la mutación de aminoácidos seleccionados que interactúan en la interfaz entre dos polipéptidos para formar preferentemente un anticuerpo biespecífico. Los anticuerpos biespecíficos pueden estar compuesto por cadenas de inmunoglobulina de la misma subclase o subclases diferentes. En una instancia, un anticuerpo biespecífico que se une a gp120 y CD3 comprende una mutación T366W (numeración UE) en la “cadena de botones” y las mutaciones T366S, L368A, Y407V (numeración UE) en la “cadena de orificio.” En ciertas realizaciones, un puente disulfuro entre cadenas adicional se introduce entre los dominios CH3 mediante, por ejemplo, introduciendo una mutación Y349C en la “cadena de botones” y una mutación E356C o una mutación S354C en la “cadena de orificio.” En ciertas realizaciones, las mutaciones R409D, K370E se introducen en la “cadena de botones” y las mutaciones D399K, E357K en la “cadena de orificio.” En otras realizaciones, las mutaciones Y349C, T366W se introducen en una de las cadenas y las mutaciones E356C, T366S, L368A, Y407V en la cadena de contrapartida. En algunas realizaciones, las mutaciones Y349C, T366W se introducen en una cadena y las mutaciones S354C, T366S, L368A, Y407V en la cadena de contrapartida. En algunas realizaciones, las mutaciones Y349C, T366W se introducen en una cadena y las mutaciones S354C, T366S, L368A, Y407V en la cadena de contrapartida. En aún otras realizaciones, las mutaciones Y349C, T366W se introducen en una cadena y las mutaciones S354C, T366S, L368A, Y407V en la cadena de contrapartida (toda numeración UE).

[0154] Otro método ejemplar para hacer anticuerpos biespecíficos es mediante el uso de la plataforma Bispecific T-cell Engagers (BiTEs®). Los BiTE se fabrican fusionando genéticamente un primer scFv (por ejemplo, un scFv que une gp120) a un segundo scFv (por ejemplo, un scFv que une human CD3) a través del enlazador de péptidos flexible (por ejemplo, GGGGS (SEQ ID NO: 429)). Ver, por ejemplo, Staerz et al., *Nature*, 314:628-631 (1985); Mack et al., *PNAS*, 92:7021-7025 (1995); Huehls et al., *Immunol. Cell Biol.*, 93:290-296 (2015).

[0155] Otro método ejemplar para hacer anticuerpos biespecíficos es mediante el uso de la plataforma de redireccionamiento de doble afinidad (DART). Esta tecnología se basa en el formato de diacuerpo de Holliger et al. (*PNAS*, 90: 6444-6448 (1993)) y mejoró aún

más la estabilidad y el emparejamiento óptimo de las cadenas VH y VL (Johnson et al., *J Mol. Biol.*, 399:436-449 (2010); Sung et al., *J Clin Invest.*, 125(11): 4077-4090 (2015)).

[0156] Otro método ejemplar para hacer anticuerpos biespecíficos es mediante el uso de la plataforma Trifunctional Hybrid Antibodies - Triomab®. Esta plataforma emplea una construcción quimérica compuesta por la mitad de dos anticuerpos de longitud completa de diferentes isotipos, IgG2a de ratón e IgG2b de rata. Esta tecnología se basa en asociaciones de emparejamiento de cadenas pesadas/ligeras preferenciales de la especie. Ver, Lindhofer et al., *J Immunol.*, 155:219-225 (1995).

[0157] Un método ejemplar adicional para producir anticuerpos biespecíficos es mediante el uso de la plataforma TandAb®. Esta tecnología se basa en el concepto de diacuerpo, pero está diseñada como una sola cadena polipeptídica VH1-VL2-VH2-VL1 que comprende enlazadores cortos para evitar el emparejamiento intracatenario. La dimerización de cabeza a cola de esta cadena única da como resultado la formación de un homodímero tetravalente (Kipriyanov et al., *J Mol. Biol.*, 293:41-56 (1999)).

[0158] Otro método para fabricar anticuerpos biespecíficos es la tecnología CrossMab. CrossMab son anticuerpos quiméricos constituidos por las mitades de dos anticuerpos de longitud completa. Para el correcto emparejamiento de la cadena, combina dos tecnologías: (i) el botón en el orificio que favorece un correcto emparejamiento entre las dos cadenas pesadas; y (ii) un intercambio entre las cadenas pesada y ligera de uno de los dos Fabs para introducir una asimetría que evite el mal emparejamiento de la cadena ligera. Ver, Ridgway et al., *Protein Eng.*, 9:617-621 (1996); Schaefer et al., *PNAS*, 108:11187-11192 (2011). Los CrossMabs pueden combinar dos o más dominios de unión a antígeno para apuntar a dos o más objetivos o para introducir la bivalencia hacia un objetivo como el formato 2:1.

[0159] Los anticuerpos de esta descripción pueden producirse en células bacterianas o eucariotas. Los anticuerpos también pueden producirse en células eucariotas, como líneas celulares transformadas (por ejemplo, líneas celulares basadas en CHO o de origen CHO (por ejemplo, CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, línea celular GS-/CHO modificada con CHOZN® ZFN-, CHO-K1, CHO-K1a), 293E, 293T, COS, NIH3T3). Además, los anticuerpos (incluidos los fragmentos de anticuerpos, por ejemplo, Fabs, scFv) pueden expresarse en una célula de levadura como *Pichia* (ver, por ejemplo, Powers et al., *J Immunol Methods*. 251:123-35 (2001)), *Hansenula*, o *Saccharomyces*. En una realización,

los anticuerpos descritos en el presente documento se producen en una línea celular CHO, por ejemplo, una línea celular CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, CHOZN®, CHO-K1 o CHO-K1a. Para producir el anticuerpo de interés, un polinucleótido que codifican el anticuerpo se construye, se introduce en un vector de expresión, y luego se expresa en células huésped adecuadas. Se utilizan técnicas estándar de biología molecular para preparar el vector de expresión recombinante, transfectar las células huésped, seleccionar los transformantes, cultivar las células huésped y recuperar el anticuerpo.

[0160] Si el anticuerpo debe expresarse en células de bacterias (por ejemplo, *E. coli*), el vector de expresión debe tener características que permitan la amplificación del vector en las células de bacterias. Adicionalmente, cuando *E. coli* tal como JM109, DH5α, HB101, o XL1-Blue se utiliza como hospedero, el vector debe tener un promotor, por ejemplo, un promotor lacZ (Ward et al., 341:544-546 (1989), promotor araB (Better et al., *Science*, 240:1041-1043 (1988)), o promotor T7 que puede permitir una expresión eficiente en *E. coli*. Ejemplos de dichos vectores incluyen, por ejemplo, vectores de la serie M13, vectores de la serie pUC, pBR322, pBluescript, pCR-Script, pGEX-5X-1 (Pharmacia), "Sistema QIAexpress" (QIAGEN), pEGFP y pET (cuando se usa este vector de expresión, el huésped es preferiblemente BL21 que expresa la ARN polimerasa de T7). El vector de expresión puede contener una secuencia señal para la secreción de anticuerpos. Para la producción en el periplasma de *E. coli*, la secuencia de señal pelB (Lei et al., *J. Bacteriol.*, 169: 4379 (1987)) puede usarse como la secuencia de señal para la secreción de anticuerpos. Para la expresión bacteriana, se pueden usar métodos de cloruro de calcio o métodos de electroporación para introducir el vector de expresión en la célula bacteriana.

[0161] Si el anticuerpo se expresará en células animales tal como células CHO, CHO-S, CHO DG44, CHOZN®, ExpiCHO™, CHO-K1, CHO-K1a, COS, y NIH3T3, el vector de expresión incluye un promotor necesario para la expresión en estas células, por ejemplo, un promotor SV40 (Mulligan et al., *Nature*, 277:108 (1979)), promotor MMLV-LTR, promotor EF1α (Mizushima et al., *nucleic acids Res.*, 18:5322 (1990)), o promotor CMV. Además de la secuencia de ácido nucleico que codifica la inmunoglobulina o dominio de la misma, los vectores de expresión recombinantes pueden llevar secuencias adicionales, como secuencias que regulan la replicación del vector en células huésped (por ejemplo, orígenes de replicación) y genes marcadores seleccionables. El gen marcador seleccionable facilita la selección de células huésped en las que se ha introducido el vector (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 4,399,216, 4,634,665 y

5,179,017). Por ejemplo, normalmente el gen marcador seleccionable confiere resistencia a los medicamentos, como G418, higromicina o metotrexato, en una célula huésped en la que se ha introducido el vector. Ejemplos de vectores con marcadores seleccionables incluyen pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV, y pOP13.

[0162] En una realización, los anticuerpos se producen en células de mamíferos. Las células huésped de mamíferos ejemplares para expresar un anticuerpo incluyen ovario de hámster chino (células CHO, incluidas, por ejemplo, células CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, CHOZN®, CHO-K1 o CHO-K1a) (incluyendo células CHO *dhfr*⁻, descritos en Urlaub y Chasin (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220, utilizado con un marcador seleccionable DHFR, por ejemplo, como se describen en Kaufman y Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621), células 293 de riñón embrionario humano (por ejemplo, 293, 293E, 293T), células COS, células NIH3T3, células B humanas, líneas celulares linfocíticas, por ejemplo, células de mieloma NS0 y células SP2, y una célula de un animal transgénico, por Ejemplo, un mamífero transgénico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la célula es una célula epitelial mamaria.

[0163] En un sistema ejemplar para la expresión de anticuerpos, vectores de expresión recombinantes que codifican el anticuerpo cadena pesada y el anticuerpo cadena ligera de un anticuerpo de esta divulgación se introducen en las células CHO *dhfr*⁻ mediante transfección mediada por fosfato de calcio. En una realización específica, Las células CHO *dhfr*⁻ son células de la línea celular DG44, tal como DG44i (*ver*, por ejemplo, Derouaz et al., *Biochem Biophys Res Commun.*, 340(4):1069-77 (2006)). Dentro de los vectores de expresión recombinante, los genes de cadena pesada y ligera del anticuerpo están unidos operativamente a elementos reguladores potenciadores/promotores (por ejemplo, derivados de SV40, CMV, adenovirus y similares, tales como un elemento regulador de promotores de AdVP/potenciador de CMV o potenciador SV40/elemento regulador del promotor AdMLP) para impulsar altos niveles de transcripción de los genes. Los vectores de expresión recombinantes también llevan un gen *DHFR*, que permite la selección de células CHO que se han transfectado con el vector utilizando la selección/amplificación de metotrexato. Las células huésped transformantes seleccionadas se cultivan para permitir la expresión de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo y el anticuerpo se recupera del medio de cultivo.

[0164] Los anticuerpos también pueden ser producidos por un animal transgénico. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 5,849,992 describe un método para expresar un

anticuerpo en la glándula mamaria de un mamífero transgénico. Se construye un transgén que incluye un promotor específico de la leche y ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo de interés y una secuencia señal para la secreción. La leche producida por hembras de tales mamíferos transgénicos incluye, secretado en esta, el anticuerpo de interés. El anticuerpo se puede purificar de la leche o, para algunas aplicaciones, se puede usar directamente. También se proporcionan animales que comprenden uno o más de los ácidos nucleicos descritos en el presente documento.

[0165] Los anticuerpos de la presente divulgación pueden aislarse desde el interior o el exterior (tal como un medio) de la célula huésped y purificarse como anticuerpos sustancialmente puros y homogéneos. Los métodos de aislamiento y purificación comúnmente utilizados para la purificación de anticuerpos pueden usarse para el aislamiento y la purificación de anticuerpos, y no están limitados a ningún método en particular. Los anticuerpos pueden aislarse y purificarse seleccionando y combinando de manera apropiada, por ejemplo, cromatografía en columna, filtración, ultrafiltración, formación de sales, precipitación con solventes, extracción con solventes, destilación, inmunoprecipitación, electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida, enfoque isoelectrico, diálisis y recristalización. La cromatografía incluye, por ejemplo, cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrofóbica, filtración en gel, cromatografía de fase reversa y cromatografía de adsorción (Estrategias para la purificación y caracterización de proteínas: manual de un curso de laboratorio. Ed Daniel R. Marshak y otros, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). La cromatografía se puede llevar a cabo utilizando cromatografía en fase líquida como HPLC y FPLC. Las columnas utilizadas para la cromatografía de afinidad incluyen la columna de proteína A y la columna de proteína G. Los ejemplos de columnas que utilizan la columna de proteína A incluyen Hyper D, POROS y Sepharose FF (GE Healthcare Biosciences). La presente descripción también incluye anticuerpos que están altamente purificados usando estos métodos de purificación.

Composiciones farmacéuticas

[0166] Esta divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que comprende un anticuerpo descrito en el presente documento, o un polinucleótido que codifican un anticuerpo descrito en el presente documento y un diluyente, vehículo o excipiente

farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo o polinucleótido.

[0167] Los expertos en la técnica conocerán diversos diluyentes, vehículos y excipientes, y técnicas farmacéuticamente aceptables para la preparación y el uso de la técnica a la luz de la presente descripción. Las composiciones ilustrativas, farmacéuticas y diluyentes, portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables también se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, edición 20. (Lippincott, Williams & Wilkins 2003); Loyd V. Allen Jr (editor), "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 22ª edición, 2012, Pharmaceutical Press; Brunton, Knollman y Hilal-Dandan, "Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics", 13a edición, 2017, McGraw-Hill Education/Medical; McNally y Hastedt (editores), "Formulación y suministro de proteínas", 2ª edición, 2007, CRC Press; Banga, "Péptidos y proteínas terapéuticas: sistemas de formulación, procesamiento y suministro", 3ª edición, 2015, CRC Press; Lars Hovgaard, Frokjaer y van de Weert (Editores), "Desarrollo de Formulación Farmacéutica de Péptidos y Proteínas", 2ª Edición, 2012, CRC Press; Carpenter y Manning (Editores), "Diseño racional de formulaciones de proteínas estables: teoría y práctica", 2002, Springer (Farmacéutica Biotecnología (Libro 13)); Meyer (Editor), "Productos terapéuticos de fármacos proteicos: enfoques prácticos para la formulación en el laboratorio, la fabricación y la clínica, 2012, Woodhead Publishing; y Shire, "Anticuerpos monoclonales: frente a los desafíos en la fabricación, formulación, suministro y estabilidad del producto farmacéutico final, 2015, Woodhead Publishing.

[0168] En algunas realizaciones, cada vehículo, diluyente o excipiente es "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica y no es perjudicial para el sujeto. A menudo, el portador farmacéuticamente aceptable es una solución acuosa de pH amortiguado. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen: agua estéril; amortiguadores, por ejemplo, solución salina amortiguada con fosfato; azúcares, tales como lactosa, glucosa, trehalosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales

como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; Solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; aminoácidos (por ejemplo, aminoácidos cargados, incluyendo sin limitación, aspartato, asparagina, glutamato, glutamina, histidina, lisina); y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. Agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

[0169] La formulación y los métodos de suministro de composiciones farmacéuticas se adaptarán generalmente de acuerdo con el sitio y la enfermedad a tratar. Las formulaciones ejemplares incluyen, pero no se limitan a, aquellas adecuadas para administración parenteral, por ejemplo, administración intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea, incluidas formulaciones encapsuladas en micelas, liposomas o cápsulas de liberación de fármacos (agentes activos incorporados en un recubrimiento biocompatible) diseñado para liberación lenta); formulaciones ingeribles; formulaciones para uso tópico, como cremas, pomadas y geles; y otras formulaciones tales como inhalantes, aerosoles y aerosoles.

Métodos de Uso

[0170] Esta divulgación proporciona métodos para tratar o prevenir una infección por VIH o una enfermedad o trastorno relacionado en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un sujeto humano), que comprende proporcionar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un anticuerpo o anticuerpos descritos en el presente documento, o un polinucleótido que codifican el anticuerpo o anticuerpos. Como se usa en el presente documento, el término “cantidad efectiva” en el contexto de la administración de una terapia a un sujeto se refiere a la cantidad de una terapia que logra un efecto profiláctico o terapéutico deseado. El polinucleótido puede estar presente en un vector, por ejemplo, un vector viral. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno relacionado es causado por una infección con VIH. En otras realizaciones, es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero infectado con VIH virológicamente suprimido, mientras que en otras realizaciones, el sujeto es un mamífero

infectado con VIH y sin tratamiento previo. En ciertas realizaciones, un sujeto sin tratamiento tiene una carga viral entre 10^3 y 10^5 copias/ml, y en ciertas realizaciones, un sujeto virológicamente suprimido tiene una carga viral <50 copias/ml. En otra realización, el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un humano. En ciertas realizaciones, el sujeto ha sido diagnosticado con una infección por VIH, por ejemplo, VIH-1 o VIH-2, o una enfermedad o desorden relacionados, por ejemplo, *SIDA*, o se considera en riesgo de desarrollar una infección por VIH, por ejemplo, VIH-1 o VIH-2, o una enfermedad o desorden relacionados, por ejemplo, *SIDA*. Los sujetos en riesgo de enfermedades o trastornos relacionados con el VIH incluyen pacientes que han estado en contacto con una persona infectada o que han estado expuestos al VIH de alguna otra manera. La administración de un agente profiláctico puede ocurrir antes de la manifestación de los síntomas característicos de la enfermedad o trastorno relacionado con el VIH, de modo que se prevenga una enfermedad o trastorno o, alternativamente, se retrase su progresión. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR VH y CDR VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR VH y CDR VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 278. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de VH expuesta en SEQ ID NO: 477 y una secuencia de VL expuesta en SEQ ID NO: 278. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR VH y CDR VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una cadena pesada que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 529 y una

cadena ligera que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 103. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de cadena pesada expuesta en SEQ ID NO: 529 y una secuencia de cadena ligera expuesta en SEQ ID NO: 103.

[0171] También se proporcionan métodos para prevenir o inhibir un aumento en el título del virus VIH, la replicación del virus, la proliferación del virus o una cantidad de ADN viral VIH, ADN proviral VIH o proteína viral VIH en un sujeto. (por ejemplo, un sujeto humano). En una realización, el método comprende proporcionar al sujeto que lo necesite una cantidad de un anticuerpo o anticuerpos (o sus fragmentos de unión a antígeno) descritos en el presente documento, o un polinucleótido que codifican el anticuerpo o anticuerpos (o sus fragmentos de unión a antígeno), eficaz para prevenir un aumento en el título del VIH, la replicación del virus o una cantidad de una proteína del VIH de uno o más cepas o aislados de VIH en el sujeto. En ciertas realizaciones, el método comprende además medir una cantidad de ADN viral o proviral de VIH o proteína en uno o más puntos de tiempo, por ejemplo, antes y después de que al sujeto se le proporcionara un anticuerpo o anticuerpos de la presente descripción. Los métodos y biomarcadores para determinar una cantidad de ADN o proteína viral o provírica del VIH en un sujeto son conocidos y están disponibles en la técnica, y se describen, por ejemplo, en, en Siliciano, J.D. et al., *Curr Opin. HIV AIDS*, 5(6):491-7 (2010), y Rouzioux, C. et al., *Curr Opin HIV AIDS*, 8(3):170-5 (2013).

[0172] En cierto aspecto, un anticuerpo o anticuerpos de la presente divulgación puede ser usado en, por ejemplo, métodos de inhibir ciertos virus tal como aislados de VIH descritos en el presente documento, inhibición profiláctica o prevención de infecciones de ciertos virus tal como aislados de VIH descritos en el presente documento, detección de ciertos virus tal como aislados de VIH descritos en el presente documento en una muestra, inhibición de ciertos virus tal como aislados de VIH descritos en el presente documento, o diagnóstico de ciertos virus tal como aislados de VIH descritos en el presente documento.

[0173] Para el tratamiento *in vivo* de sujetos mamíferos, por ejemplo, humanos, al sujeto puede ser administrado o proporcionado una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o anticuerpos descritos en el presente documento. Cuando se usa para terapia *in vivo*, un anticuerpo o anticuerpos descritos en el presente documento se administran o

suministran típicamente al paciente en cantidades terapéuticamente eficaces (es decir, cantidades que eliminan o reducen la carga viral del paciente y/o el reservorio viral). Los anticuerpos se administran o proporcionan a un sujeto mamífero, por ejemplo, un ser humano, de acuerdo con métodos conocidos, tales como, pero sin limitación, administración intravenosa, por ejemplo, como un bolo o por infusión continua durante un período de tiempo, por vías intramusculares, intraperitoneales, intracerebroespinales, subcutáneas, intraarticulares, intrasinoviales, intratecales, orales, tópicos o de inhalación. Los anticuerpos pueden administrarse por vía parenteral, cuando sea posible, en el sitio de la célula objetivo, o por vía intravenosa. En una realización, la administración del anticuerpo o anticuerpos al sujeto se realiza por vía intravenosa. En otra realización, la administración del anticuerpo o anticuerpos al sujeto se realiza por vía subcutánea. En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas de la divulgación se administran a un sujeto sistémicamente, parenteralmente o localmente.

[0174] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o anticuerpos divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para prevenir una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o anticuerpos divulgados en el presente documento.

Terapia de Combinación

[0175] En ciertas realizaciones, esta divulgación proporciona un método para tratar (por ejemplo, incluida la supresión prolongada o extendida) o prevenir una infección por VIH en un sujeto humano que tiene, o está en riesgo de tener, la infección por VIH. El método comprende administrar a el sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o anticuerpos divulgados en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, una, dos, tres, una o dos, o una a tres) agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR VH y CDR VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR VH y CDR VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142,

respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 278. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de VH expuesta en SEQ ID NO: 477 y una secuencia de VL expuesta en SEQ ID NO: 278. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR VH y CDR VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una cadena pesada que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 529 y una cadena ligera que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 103. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de cadena pesada expuesta en SEQ ID NO: 529 y una secuencia de cadena ligera expuesta en SEQ ID NO: 103. En una realización, se proporciona un método para tratar una infección por VIH en un sujeto humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, el método que comprende administrar a el sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o anticuerpos divulgados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, una, dos, tres, una o dos, o una a tres) agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, después de una o más administraciones del anticuerpo o fragmentos de unión a antígeno del mismo, opcionalmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, el sujeto no presenta síntomas de VIH o SIDA en ausencia de tratamiento antirretroviral (ART) durante al menos 6 meses, al menos 1 año, al menos 2 años, al menos 3 años o más. En algunas realizaciones, después de una o más administraciones de la molécula de unión, el sujeto tiene una carga viral de copias/ml de sangre de menos de

500, por ejemplo, menos de 400, menos de 300, menos de 200, menos de 100, menos de 50, en ausencia de tratamiento antirretroviral (ART) durante al menos 6 meses, al menos 1 año, al menos 2 años, al menos 3 años o más.

[0176] Varios estudios clínicos han demostrado ahora que el tratamiento de individuos infectados por el VIH con anticuerpos únicos ampliamente neutralizantes (bNAbs) conduce a la supresión temporal de virus sensibles, seguido de un rápido crecimiento de virus resistentes, muchos de los cuales parecen ser variantes virales preexistentes raras.

[0177] Se mostró previamente que el anticuerpo A y el anticuerpo B neutralizaban el 96% de los 118 virus de clado cruzado probados *en vitro* (Scheid et al., Science, 333: 1633-1637 (2011)). Los ensayos clínicos mostraron que muchos pacientes infectados con VIH que reciben tratamiento con anticuerpos exhibían clones resistentes raros y preexistentes, incluso cuando sus aislamientos de VIH en plasma parecían ser sensibles al anticuerpo (Caskey et al., Nature, 522: 487-491 (2016); Scheid et al., Nature, 535: 556-560 (2016)). Estos resultados sugirieron que el Anticuerpo A puede ser amplio cuando se prueba contra aislados de VIH recolectados de diferentes pacientes (amplitud inter-pacientes), pero puede que no neutralice el 100% de los aislados virales en pacientes individuales (amplitud intra- pacientes).

[0178] Un anticuerpo conocido como 10-1074, parte del linaje PGT121 y tomado del mismo donante y con una amplitud neutralizante similar, también se ha probado en ensayos clínicos (Mouquet et al., PNAS, 109: E3268-3277 (2012); Caskey et al., Nature Medicine, 23: 185-191 (2017)). Originalmente se demostró que 10-1074 neutraliza aproximadamente el 66% de los 60 virus analizados a una IC₅₀ por debajo de 50 µg/ml (Mouquet et al., PNAS (supra)). Los ensayos 10-1074 mostraron que en muchos pacientes recibieron terapia 10-1074, había clones resistentes, incluso cuando los aislamientos de VIH en plasma parecían ser sensibles al anticuerpo (Caskey et al. Nature Medicine (supra)). Este dato sugiere que la mayoría de los pacientes pueden albergar variantes virales preexistentes raras que son resistentes a 10-1074. Estas variantes de resistencia a 10-1074 mostraron una resistencia cruzada correlacionada con PGT121, consistente con una estrecha relación evolutiva entre 10-1074 y PGT121. Sin embargo, casi todos los virus resistentes aislados durante el ensayo clínico 10-1074 fueron sensibles a la neutralización por el Anticuerpo A (Caskey et al. (Supra)). Estos datos sugieren que la terapia de combinación de anticuerpos, utilizando bNAbs complementarios, puede permitir una cobertura viral intra-paciente más completa.

[0179] Las combinaciones de bNAb pueden lograr una cobertura viral intra-paciente completa. En algunas realizaciones, la terapia de combinación incluye un anticuerpo que tiene las mismas CDR, VH, VL, VH y VL, cadenas pesadas, ligeras o pesadas y ligeras de cualquiera de los anticuerpos descritos en el presente documento y otro anticuerpo bNAbs anti-VIH (es decir, un anticuerpo neutralizante que neutraliza múltiples cepas virales del VIH-1). Se conocen varios bNAb en la técnica y se pueden usar en esta invención. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la patente de EE. UU. No. 8673307, 9,493,549, 9,783,594, WO2014/063059, WO2012/158948, WO2015/117008, y PCT/US2015/41272, y WO2017/096221, incluyendo anticuerpos 12A12, 12A21, NIH45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530, INC9, 8ANC195, 8ANC196, 10-259, 10-303, 10-410, 10-847, 10-996, 10-1074, 10-1121, 10-1130, 10-1146, 10-1341, 10-1369, y 10-1074GM. Ejemplos adicionales incluyen los descritos en Klein et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid, et al., *Science*, 333 : 1633-1637 (2011), Scheid, et al., *Nature*, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al., *Nucleic Acids Res.*, 42 (Problema de la base de datos):D1 133-9 (2014), Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(1):225-44 (2013), tal como 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E81 (todos los cuales se unen al MPER de gp41); PG9, PG16, CH01-04 (todos los cuales se unen a V1V2-glicano), 2G12 (que se une al dominio externo glicano); b12, HJ16, CH103-106, VRC01-03, VRC-PG04, 04b, VRC-CH30-34, 3BNC62, 3BNC89, 3BNC91, 3BNC95, 3BNC104, 3BNC176, y 8ANC131 (todos los cuales se unen al sitio de unión de CD4).

[0180] En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, son combinados o coadministrados con un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, un segundo anticuerpo neutralizante no competidor (bNAb)) que se une a un epítipo o región de gp120 seleccionado del grupo que consiste en: (i) tercer bucle variable (V3) y/o parche de alta manosa que comprende un oligomanosa glicano N332; (ii) segundo bucle variable (V2) y/o ápice del trímero de Env; (iii) interfaz gp120/gp41; o (iv) cara silenciosa de gp120. Los anteriores epítopes o regiones de gp120 unidos por anticuerpos ampliamente neutralizantes se describen, por ejemplo, en McCoy, *Retrovirology* (2018) 15:70; Sok y Burton, *Nat Immunol.* 2018 19(11):1179-1188; Possas, et al., *Expert Opin Ther Pat.* 2018 Jul;28(7):551-560; y Stephenson y Barouch, *Curr VIH/AIDS Rep* (2016) 13:31–37, los

cuales están incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los propósitos.

[0181] En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, son combinados o coadministrados con un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, un segundo anticuerpo neutralizante no competidor (bNAbs) que se une a un epítipo o región de gp120 en el tercer bucle variable (V3) y/o parche de alta manosa que comprende un oligomanosa glicano N332 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en GS-9722, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, 10-1074, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 y VRC29.03. Anticuerpos ampliamente neutralizantes adicionales que se unen a gp120 en el tercer bucle variable (V3) y/o parche de alta manosa que comprende un oligomanosa glicano N332 y los cuales pueden ser usado como el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se describen, por ejemplo, en WO 2012/030904; WO 2014/063059; WO 2016/149698; WO 2017/106346; WO 2018/075564, WO 2018/125813 y WO 2018/237148, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

[0182] En algunas realizaciones, la terapia de combinación incluye un anticuerpo que tiene las mismas CDRs, VH, VL, VH y VL, cadenas pesada, ligera, o pesada y ligera de cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento y otro anticuerpo anti-VIH (por ejemplo, GS-9722, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-133, o PGT-134) que tiene las mismas CDRs, VH, VL, VH y VL, cadenas pesada, ligera, o pesada y ligera de cualquiera de los anticuerpos de las Tablas 1 y 2 de US2017/0190763A1. Estas versiones mejoradas u optimizadas de PGT121 tienen propiedades farmacológicas similares, inmunogenicidad reducida, ADCC mejorada y propiedades farmacocinéticas adecuadas. Se demostró que dichos anticuerpos se unen a la glucoproteína de la envoltura del VIH expresada en la superficie del virión o las células infectadas, y que median tanto la neutralización directa del virus como la destrucción potente de NK, Monocitos y PBMC de estas células. Esta propiedad permite que los anticuerpos traten las infecciones por VIH neutralizando el virus, y también matan y

eliminan las células infectadas por VIH de forma latente en individuos infectados, lo que potencialmente conduce a una cura esterilizante para el VIH.

[0183] En una realización, la terapia de combinación incluye un anticuerpo que tiene las mismas CDRs, VH, VL, VH y VL, cadenas pesada, ligera, o pesada y ligera de cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento y un anticuerpo que tiene las mismas CDRs, VH, VL, VH y VL, cadenas pesada, ligera, o pesada y ligera del anticuerpo que tiene las siguientes secuencias:

Cadena pesada (VH subrayado)	<u>QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRS</u> <u>PGKGLEW</u> <u>IGYVHKSGDTNYNPSLKS</u> <u>RVHLSLDTSKNQVSLSLTG</u> <u>VTAADSGKYY</u> <u>CARTLHG</u> <u>RRIYGIVAFNEWFTYFYMDV</u> <u>WGTGTQVT</u> <u>VSSASTKGPSV</u> <u>FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP</u> <u>VTVSWNSGALTSGVHTFP</u> <u>AVLQSSGLYSLSSV</u> <u>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD</u> <u>KKVEPK</u> <u>SCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKD</u> <u>TLMSRTPEVTCVVVD</u> <u>VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ</u> <u>YNSTYRVVSVLTVLHQ</u> <u>DWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKG</u> <u>QPREPQVYTLPPSREE</u> <u>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN</u> <u>NYKTTPPVLDSDGS</u> <u>FFLYSKLTVDKSRWQQGNV</u> <u>FSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK</u> (SEQ ID NO: 443)
CDR1 Pesada Kabat	DSYWS (SEQ ID NO: 444)
CDR2 Pesada Kabat	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 445)
CDR3 Pesada Kabat	TLHGRRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 446)
Cadena ligera (VL subrayado)	<u>SDISVAPGETARISC</u> <u>GEKSLGSR</u> <u>AVQWYQHRAGQAPSLIIYNNQDRPS</u> <u>GIPERFSGSPDSRPGTTATLTITSVEAGDEADYYCHI</u> <u>WDSRVPTKWV</u> <u>FGGGTTTLTVL</u> <u>GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA</u> <u>VTVAWKADSSPVKAGVETTT</u> <u>PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHR</u> <u>SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</u> (SEQ ID NO: 447)
CDR1 Ligera Kabat	GEKSLGSRVQ (SEQ ID NO: 448)
CDR2 Ligera Kabat	NNQDRPS (SEQ ID NO: 449)
CDR3 Ligera Kabat	HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 450)

[0184] En una realización, la terapia de combinación incluye un anticuerpo que tiene las mismas CDRs, VH, VL, VH y VL, cadenas pesada, ligera, o pesada y ligera de cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento y un anticuerpo que tiene las mismas CDRs, VH, VL, VH y VL, cadenas pesada, ligera, o pesada y ligera de otros anticuerpos anti-VIH adicionales tales como aquellos divulgados en US2017/0190763. En

ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-VIH adicionales comprenden un anticuerpo que comprende las cadenas VH (o pesada) y VL (o ligera) proporcionadas a continuación:

[0185] Cadena pesada (VH subrayado):

QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDTNYP
SLKSRVHLSLDTSKNQVSLSLTGVTAAADSGKYYCARTLHGRIYGIVAFNEWFTYFYMDV
WGTGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSLVHEALHSHYTKQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 454)

[0186] Cadena ligera (VL subrayado):

SDISVAPGETARISCGEKSLGSRVQWYQHRAGQAPSLIIYNNQDRPSGIPERFSGSPDY
RPGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWVFGGGTTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPS
SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLT
PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 455)

[0187] En una realización, la terapia de combinación incluye un anticuerpo que tiene las mismas CDRs, VH, VL, VH y VL, cadenas pesada, ligera, o pesada y ligera de cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento y un anticuerpo que tiene las mismas CDRs, VH, VL, VH y VL, cadenas pesada, ligera, o pesada y ligera de otro anticuerpo anti-VIH, la cadena pesada de la cual tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:40 y la cadena ligera de la cual tiene la secuencia proporcionada a continuación:

[0188] Cadena ligera (VL subrayada):

SDISVAPGETARISCGEKSLGSRVQWYQHRAGQAPSLIIYNNQDRPSGIPERFSGSPDF
RPGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWVFGGGTTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPS
SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLT
PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 456)

[0189] En una realización, la terapia de combinación incluye un anticuerpo que tiene las mismas CDRs, VH, VL, VH y VL, cadenas pesada, ligera, o pesada y ligera de cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento y un anticuerpo que tiene las mismas CDRs, VH, VL, VH y VL, cadenas pesada, ligera, o pesada y ligera del anticuerpo descrito a continuación:

Designación de Clon	PGT121.42 hlgG1/hLambda
Cadena pesada	<u>QMQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRS</u> <u>PGKGLEW</u> <u>IGYVHKSGDTNYP</u> <u>SLKSRVHLSLDTSKNQVSLSLSSVTAADSGKYY</u>

(VH subrayada)	<u>CARTLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDVWVGKGTQVTVSSASTKGPSV</u> FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHESLYSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 451)
CDR1 Pesada Kabat	DSYWS (SEQ ID NO: 444)
CDR2 Pesada Kabat	YVHKSGDTNYPNLSKS (SEQ ID NO: 445)
CDR3 Pesada Kabat	TLHGRRYIGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 446)
Cadena ligera (VL subrayada)	<u>SDISVAPGETARISCGEKSLSRAVQWYQHRAGQAPSLIYNNQDRPS</u> <u>GIPERFSGSPDSPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSPVTKWV</u> <u>FGGGTTTLTVL</u> GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 452)
CDR1 Ligera Kabat	GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 448)
CDR2 Ligera Kabat	NNQDRPS (SEQ ID NO: 449)
CDR3 Ligera Kabat	HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 450)

[0190] En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, son combinados o coadministrados con un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, un segundo anticuerpo neutralizante no competidor (bNAbs)) que se une a un epítipo o región de gp120 en el segundo bucle variable (V2) y/o ápice del trímero de Env y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en PG9, PG16, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGT-145, CH01, CH59, PGDM1400, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E y VRC38.01. Anticuerpos ampliamente neutralizantes adicionales que se unen a gp120 en el segundo bucle variable (V2) y/o ápice del trímero de Env y los cuales pueden ser usados como el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo son descritos, por ejemplo, en WO 2010/107939; WO 2012/030904; WO 2018/075564 y WO 2018/125813, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

[0191] En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, son combinados o coadministrados con un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, un segundo anticuerpo neutralizante no competidor (bNAb)) que se une a un epítotope o región de gp120 en la interfaz gp120/gp41 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en PGT-151, CAP248-2B, 35O22, 8ANC195, ACS202, VRC34 y VRC34.01. Anticuerpos ampliamente neutralizantes adicionales que se unen a gp120 en la interfaz gp120/gp41 y los cuales pueden ser usados como el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo son descritos, por ejemplo, en WO 2011/038290; WO 2012/030904 y WO2017/079479, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

[0192] En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, son combinados o coadministrados con un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, un segundo anticuerpo neutralizante no competidor (bNAb)) que se une a un epítotope o región de la cara silenciosa de gp120 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en VRC-PG05 y SF12. *Ver*, por ejemplo, Schoofs, *et al.*, “Broad and Potent Neutralizing Antibodies Recognize the Silent Face of the HIV Envelope,” *Immunity* (2019) May 14. pii: S1074-7613(19)30194-3 (PMID 31126879).

[0193] En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, son combinados o coadministrados con un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, un segundo anticuerpo neutralizante no competidor (bNAb)) que se une a un epítotope o región de gp41 en la región proximal de la membrana (MPER). Anticuerpos ampliamente neutralizantes adicionales que se unen a gp41 en la MPER y los cuales pueden ser usados como el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo son descritos, por ejemplo, en WO 2011/034582; WO 2011/038290; WO 2011/046623 y WO 2013/070776, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

[0194] En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, son combinados o coadministrados con un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, un segundo anticuerpo neutralizante no competidor (bNAb)) que se une a un epítotope o región de gp41

en la región proximal de la membrana (MPER) y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2, y LN01.

[0195] En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento, son combinados o coadministrados con un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, un segundo anticuerpo neutralizante no competidor (bNAb)) que se une a un epítipo o región del péptido de fusión gp41 y compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en VRC34 y ACS202.

[0196] Se describen anticuerpos adicionales ampliamente neutralizantes que se pueden usar como un segundo agente terapéutico en una terapia de combinación, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos 8,673,307; 9,493,549; 9,783,594; y WO 2012/154312; WO2012/158948; WO 2013/086533; WO 2013/142324; WO2014/063059; WO 2014/089152, WO 2015/048462; WO 2015/103549; WO 2015/117008; WO2016/014484; WO 2016/154003; WO 2016/196975; WO 2016/149710; WO2017/096221; WO 2017/133639; WO 2017/133640, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines. Ejemplos adicionales incluyen los descritos en Sajadi, et al., Cell. (2018) 173(7):1783-1795; Sajadi, et al., J Infect Dis. (2016) 213(1):156-64; Klein et al., Nature, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid, et al., Science, 333 : 1633-1637 (2011), Scheid, et al., Nature, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al, Nucleic Acids Res., 42 (Database issue):D1 133-9 (2014), Mascola et al., Immunol Rev., 254(1):225-44 (2013), tal como 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, DH511.11P, 7b2, y LN01 (todos los cuales se unen a la MPER de gp41); PG9, PG16, CH01-04 (todos los cuales se unen a V1V2-glicano), 2G12 (que se une al dominio externo glicano), que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

[0197] Secuencias de aminoácidos de VH y VL ejemplares de un anticuerpo anti-gp120 de esta divulgación que son usados en la terapia de combinación incluyen las secuencias expuestas en SEQ ID NOs: 182 y 275, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 278, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 279, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 280, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 281, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 282, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 292, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 304, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 307, respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 309,

respectivamente; SEQ ID NOs: 182 y 310, respectivamente; SEQ ID NOs: 220 y 310, respectivamente; SEQ ID NOs: 477 y 223, respectivamente; SEQ ID NOs: 477 y 278, respectivamente; SEQ ID NOs: 477 y 292, respectivamente; y SEQ ID NOs: 220 y 311, respectivamente. En ciertas realizaciones, las secuencias de aminoácidos de VH y VL de un anticuerpo anti-gp120 utilizado en la terapia de combinación son las secuencias expuestas en las SEQ ID NOs: 477 y 278, respectivamente. En ciertas realizaciones, el brazo del anticuerpo biespecífico que se une a gp120 comprende una secuencia de aminoácidos de una cadena pesada de un anticuerpo anti-gp120 divulgados en el presente documento. En ciertas realizaciones, el brazo del anticuerpo biespecífico que se une a gp120 comprende una secuencia de aminoácidos de una cadena ligera de un anticuerpo anti-gp120 divulgados en el presente documento. Secuencias de cadena pesada y cadena ligera ejemplares de un anticuerpo anti-gp120 de esta divulgación que son usadas en la terapia de combinación incluyen las secuencias expuestas en SEQ ID NOs: 2 y 49, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 100, respectivamente; SEQ ID NOs: 42 y 101, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 103, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 104, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 105, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 106, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 107, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 117, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 129, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 132, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 134, respectivamente; SEQ ID NOs: 2 y 569, respectivamente; SEQ ID NOs: 42 y 135, respectivamente; SEQ ID NOs: 529 y 49, respectivamente; SEQ ID NOs: 529 y 103, respectivamente; SEQ ID NOs: 529 y 117, respectivamente; y SEQ ID NOs: 42 y 136, respectivamente. En ciertas realizaciones, las secuencias de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo anti-gp120 utilizado en la terapia de combinación son las secuencias expuestas en las SEQ ID NOs: 529 y 103, respectivamente.

[0198] En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprende un anticuerpo divulgado en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, una, dos, tres, una o dos, o una a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0199] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo divulgado en el presente documento, o

una composición farmacéutica del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales los cuales son adecuados para tratar una infección por VIH.

[0200] En ciertas realizaciones, un anticuerpo divulgado en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con un, dos, tres, cuatro, o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un anticuerpo divulgado en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un anticuerpo divulgado en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un anticuerpo divulgado en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro, o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

[0201] En ciertas realizaciones, un anticuerpo divulgado en el presente documento se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La administración conjunta de un anticuerpo divulgado en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, tal que las cantidades terapéuticamente efectivas del anticuerpo divulgado en el presente documento y el uno o más agentes terapéuticos adicionales ambos están presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

[0202] La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los anticuerpos descritos en el presente documento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el anticuerpo descrito en el presente documento puede administrarse en segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un anticuerpo descrito en el presente documento se administra primero, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un anticuerpo descrito en el presente documento en

segundos o minutos. En otras realizaciones, una dosis unitaria de un anticuerpo descrito en este documento se administra primero, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones más, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguidos, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un anticuerpo descrito en el presente documento.

[0203] En ciertas realizaciones, un anticuerpo divulgado en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un paciente, por ejemplo como una forma de dosificación sólida para administración oral.

[0204] En ciertas realizaciones, un anticuerpo de esta divulgación está formulado como un líquido, que puede contener opcionalmente uno o más agentes terapéuticos útiles para tratar VIH. En ciertas realizaciones, el líquido puede contener otro ingrediente activo para tratar VIH, tal como otro anticuerpo anti-VIH o fragmento de unión a antígeno del mismo, un inhibidor de la proteasa de VIH, un inhibidor no nucleósido o no nucleótido de la transcriptasa reversa del VIH, un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa reversa del VIH, un inhibidor de la integrasa de VIH, un inhibidor de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, potenciador farmacocinético y combinaciones de los mismos.

[0205] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente de reversión de latencia (LRA), por ejemplo, un agonista de receptor tipo toll (TLR), por ejemplo, un agonista de TLR1 (NCBI Gen ID: 7096), TLR2 (NCBI Gen ID: 7097), TLR3 (NCBI Gen ID: 7098), TLR4 (NCBI Gen ID: 7099), TLR5 (NCBI Gen ID: 7100), TLR6 (NCBI Gen ID: 10333), TLR7 (NCBI Gen ID: 51284), TLR8 (NCBI Gen ID: 51311), TLR9 (NCBI Gen ID: 54106), y/o TLR10 (NCBI Gen ID: 81793). En algunas realizaciones, la LRA es un agonista de TLR7. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente de reversión de latencia (LRA), por ejemplo, un agonista de TLR8. Los ejemplos de agonistas de TLR incluyen, entre otros, Vesatolimod. Los ejemplos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los compuestos descritos en la Patente de Estados Unidos No. 8,367,670 y los compuestos descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2016/0289229. En una realización, el anticuerpo de la presente invención se puede combinar con agonista de TLR7 tal como

Vesatolimod. En otra realización, el anticuerpo de la presente invención se puede combinar con agonista de TLR8, por ejemplo, GS-9688. En una realización, el agente terapéutico adicional es un modulador TLR. Los moduladores TLR pueden incluir moduladores de TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12, y TLR13. Ejemplos de moduladores de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxsim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, y ND-1.1. Ejemplos de moduladores de TLR7 incluyen GS-9620, GSK-2245035, imiquimod, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, y los compuestos divulgados en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), y US20090047249 (Gilead Sciences). Ejemplos de moduladores de TLR8 incluyen GS-9688, motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463, y los compuestos divulgados en US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics). Ejemplos de moduladores de TLR9 incluyen BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, leftolimod (MGN-1703), litenimod, y CYT-003-QbG10.

[0206] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agonista de la helicasa 58 de DExD/H-box (DDX58; a.k.a., RIG-I, RIG1, RIGI, RLR-1, SGMRT2; NCBI Gen ID: 23586). Un agonista de RIG-I ilustrativo es KIN1148, descrito por Hemann, *et al.*, *J Immunol*, 1 de mayo de 2016, 196 (1 Suplemento) 76.1. Agonistas de RIG-I adicionales se describen, por ejemplo, en Elion, *et al.*, *Cancer Res.* (2018) 78 (21): 6183-6195; y Liu, *et al.*, *J Virol.* (2016) 90 (20): 9406-19. Los agonistas de RIG-I están disponibles comercialmente, por ejemplo, por Invivogen (invivogen.com).

[0207] En ciertas realizaciones, tales formulaciones son adecuadas para dosificarse una vez al día.

[0208] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. En algunas instancias, el agente terapéutico adicional puede ser inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores del VIH no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de los nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico del VIH (o alostéricos), inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de Tat o Rev del VIH, inmunomoduladores (por ejemplo, inmunoestimuladores), agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores de genes, editores de genes (tales como CRISPR/Cas9, nucleasas de dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALENs), terapias celulares (tales como las células T receptoras de antígeno quimérico, CAR-T y receptores de células T modificadas, TCR-T, terapias autólogas de células T), agentes de reversión de la latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, terapias inmunológicas, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz del VIH p17, antagonistas de la IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor de complemento C5a, inhibidor de la metiltransferasa del ADN, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización de vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores Nef del VIH-1, los moduladores de la tirosina quinasa Hck, los inhibidores de la quinasa-3 del linaje mixto (MLK-3), los inhibidores de empalme del VIH-1, los inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de las nucleoproteínas, moduladores del factor de empalme, moduladores del dominio COMM que contiene la proteína 1, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la no integrina 1 que atrapan la ICAM-3 dendrítica, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desintoxicidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependientes de la ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de helicasa de ARN DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo cebador de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasas, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH, vacunas contra el VIH y combinaciones de los mismos.

[0209] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en medicamentos combinados para el VIH, otros medicamentos para el tratamiento del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias inmunológicas, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos", y combinaciones de los mismos.

Medicamentos Combinados

[0210] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento están combinados con un medicamento combinado contra el VIH. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR VH y CDR VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR VH y CDR VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una VH que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 477 y una VL que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 278. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de VH expuesta en SEQ ID NO: 477 y una secuencia de VL expuesta en SEQ ID NO: 278. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende CDR VH y CDR VL que tienen las secuencias expuestas en: SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente, y comprende una cadena pesada que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 529 y una cadena ligera que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al

menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, tal como 100%, idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 103. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de cadena pesada expuesta en SEQ ID NO: 529 y una secuencia de cadena ligera expuesta en SEQ ID NO: 103. Ejemplos de Medicamentos Combinados que pueden ser empleados con un anticuerpo de la presente divulgación incluyen ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir); darunavir, tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina, y cobicistat; efavirenz, lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato; lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina, y rilpivirina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, y lamivudina); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina, y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir y clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir, y lamivudina; lamivudina, nevirapina, y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato; doravirina, lamivudina, y tenofovir disoproxil; dolutegravir + lamivudina, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina, lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsin; y APH-0812.

Otros medicamentos contra el VIH

[0211] Ejemplos de otros medicamentos para tratar el VIH que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimuna, Met-enkefalina, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquínico, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, terapia génica con AAV-eCD4-Ig, terapia génica con MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo, y VIR-576.

Inhibidores de la Proteasa del VIH

[0212] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento son combinados con un inhibidor de la proteasa del VIH. Ejemplos de Inhibidores de la Proteasa del VIH que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, y TMC-310911.

Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

[0213] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor no nucleosídico o no nucleotídico. Ejemplos de inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005, y el sulfavirina (VM-1500.).

[0214] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH. Ejemplos de Inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil

hemifumarato, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, tenofovir disoproxil orotato, fozivudina tidoxil, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, rovafovir etalafenamida (GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-858, VM-2500 y KP-1461.

Inhibidores de la VIH integrasa

[0215] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de la VIH integrasa. Ejemplos de Inhibidores de la VIH integrasa que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de curcumina, ácido cicórico, derivados del ácido cicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados del tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de diceto quinolin-4-1, inhibidor de la integrasa-LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbendisulfónico, T-169, VM-3500 y cabotegravir.

[0216] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de la integrasa del VIH de sitio no catalítico o alostérico (NCINI). Ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH de sitio no catalítico o alostérico (NCINI) que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen CX-05045, CX-05168, y CX-14442.

Inhibidores de entrada del VIH

[0217] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de entrada del VIH. Ejemplos de inhibidores de entrada (fusión) del VIH que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, Inhibidores de unión a CD4, inhibidores de gp120, e inhibidores de CXCR4.

[0218] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de CCR5. Ejemplos de inhibidores de CCR5 que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, leronlimab (PRO-140), adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anticuerpos biespecíficos anti-GP120/CD4 o CCR5, B-07, MB-66, polipéptido C25P, TD-0680, y vMIP (Haimipu).

[0219] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de gp41. Ejemplos de inhibidores de gp41 que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biomejorada, enfuvirtida biosimilar, Inhibidores de la fusión del VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, PIE-12 trimer y sifuvirtida.

[0220] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de unión a CD4. Ejemplos de Inhibidores de unión a CD4 que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen ibalizumab y análogos de CADA.

[0221] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de gp120. Ejemplos de inhibidores de gp120 que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina a base de bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831, y BMS-663068

[0222] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de CXCR4. Ejemplos de Inhibidores de CXCR4 que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido N15, y vMIP (Haimipu).

[0223] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de la maduración del VIH. Ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen BMS-955176, GSK-3640254 y GSK-2838232.

Agentes de reversión de la latencia

[0224] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un agente de reversión de la latencia

(LRA). Ejemplos de agentes de reversión de la latencia que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen agonistas de receptores de tipo Toll (TLR) (incluyendo agonistas de TLR7, por ejemplo, GS-9620 y agonistas de TLR8, por ejemplo, GS-9688), inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), inhibidores del proteasoma, tales como velcade, activadores de la proteína quinasa C (PKC), inhibidores de Smyd2, inhibidores de BET-bromodominio 4 (BRD4), ionomicina, antagonistas de IAP (inhibidores de proteínas apoptosis, como APG-1387, LBW-242), miméticos de SMAC (incluidos TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406), PMA, SAHA (Ácido suberanolhidroxámico o suberoilo, anilida y ácido hidroxámico), NIZ-985, anticuerpos moduladores de IL-15 (incluyendo IL-15, proteínas de fusión de IL-15 y receptores agonistas de IL-15, por ejemplo ALT-803), JQ1, disulfiram, anfotericina B, e inhibidores de ubiquitina tales como análogos de largazol, APH-0812, y GSK-343. Ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsin, vorinostat, y panobinostat. Ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactam, prostratina, ingenol B, y lactonas DAG.

Agonistas del receptor tipo Toll (TLR)

[0225] En varias realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno como se describen en el presente documento, se combinan con un agonista de un receptor tipo Toll (TLR), por ejemplo, un agonista de TLR1 (NCBI Gen ID: 7096), TLR2 (NCBI Gen ID: 7097), TLR3 (NCBI Gen ID: 7098), TLR4 (NCBI Gen ID: 7099), TLR5 (NCBI Gen ID: 7100), TLR6 (NCBI Gen ID: 10333), TLR7 (NCBI Gen ID: 51284), TLR8 (NCBI Gen ID: 51311), TLR9 (NCBI Gen ID: 54106), y/o TLR10 (NCBI Gen ID: 81793). Ejemplos de agonistas de TLR7 que pueden coadministrarse incluyen sin limitación AL-034, DSP-0509, GS-9620 (vesatolimod), LHC-165, TMX-101 (imiquimod), GSK-2245035, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795, y los compuestos divulgados en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), y US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167

(Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics). Un agonista de TLR7/TLR8 que puede coadministrarse es NKTR-262, telratolimod y BDB-001. Ejemplos de agonistas de TLR8 que pueden coadministrarse incluyen sin limitación E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, y los compuestos divulgados en US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics). Ejemplos de agonistas de TLR9 que pueden coadministrarse incluyen sin limitación AST-008, cobitolimod, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, litenimod, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, lefitolimod (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, tilsotolimod y PUL-042. Ejemplos de agonistas de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxsim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, y ND-1.1. Ejemplos de agonistas de TLR4 incluyen G-100, y GSK-1795091

Inhibidores de la Histona Desacetilasa (HDAC)

[0226] En varias realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno como se describen en el presente documento se combinan con un inhibidor de una histona desacetilasa, por ejemplo, histona desacetilasa 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; Gen ID: 9734). Ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen sin limitación abexinostat, ACY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (fimepinostat), entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, pracinostat, quisinostat (JNJ-26481585), resminostat, ricolinostat, romidepsin, SHP-141, ácido valproico (VAL-001), vorinostat, tinostamustine, remetinostat, entinostat.

Inhibidores de cápside

[0227] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de cápside. Ejemplos de

Inhibidores de cápside que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen inhibidores de polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del VIH, como azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH, GS-6207, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301, y serie AVI-CAN1-15.

Terapias inmunológicas

[0228] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con una terapia inmunológica. Ejemplos de terapias inmunológicas que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen moduladores de receptores de tipo Toll (TLR) (por ejemplo, agonistas) tales como TLR1, TLR 2, TLR 3, TLR 4, TLR 5, TLR 6, TLR 7, TLR 8, TLR 9, TLR 10, TLR 11, TLR 12, y/o agonistas de TLR 13; moduladores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1); moduladores del ligando 1 de muerte programada (PD-L1); agonistas de IL-15 (por ejemplo, ALT-803); il DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón pegilado alfa; interferón gama; hidroxurea; micofenolato mofetil (MPA) y su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF); ribavirin; rintatolimod, polietilenimina polimética (PEI); gepon; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proteína de fusión interleucina-15/Fc, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, normferon, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, interleucina-15 recombinante, RPI-MN, GS-9620, GS-9688, moduladores de STING, moduladores RIG-I, moduladores NOD2, SB-9200, y IR-103.

[0229] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un agonista de TLR. Ejemplos de agonistas TLR incluyen sin limitación: vesatolimod (GS-9620), lefitolimod, tilsotolimod, rintatolimod, DSP-0509, AL-034, G-100, cobitolimod, AST-008, motolimod, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, y telratolimod.

Moduladores de la proteína del receptor del punto de control inmunitarios

[0230] En varias realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno como se describen en el presente documento, se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de proteínas o receptores del punto de control inmunitario inhibitorios y/o con

uno o más estimuladores, activadores o agonistas de una o más proteínas o receptores del punto de control inmunitario estimulantes. El bloqueo o la inhibición de los puntos de control inmunitarios inhibitorios pueden regular positivamente la activación de las células T o NK y prevenir el escape inmunitario de las células infectadas. La activación o estimulación de los puntos de control inmunitarios estimulantes puede aumentar el efecto de los inhibidores del punto de control inmunitario en la terapéutica infecciosa. En varias realizaciones, las proteínas o receptores del punto de control inmunitario regulan las respuestas de las células T (por ejemplo, revisadas en Xu, et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37: 110). En varias realizaciones, las proteínas o receptores del punto de control inmunitario regulan las respuestas de las células NK (por ejemplo, revisadas en Davis, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31: 64–75 y Chiossone, et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18 (11): 671-688).

[0231] Los ejemplos de proteínas o receptores de punto de control inmunitario incluyen, sin limitación, CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), dominio transmembrana e inmunoglobulina que contiene 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); Dominio del conjunto V que contiene el inhibidor 1 de activación de células T (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador del conjunto V (VSIR, B7H5, VISTA); miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas 11 (IGSF11, VSIG3); ligando 1 del receptor 3 de citotoxicidad de células NK (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR que asocia 2 (HHLA2, B7H7); coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); Miembro 4 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF4, OX40); Miembro 4 de la superfamilia TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociado a linfocitos B y T (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); secuencia relacionada con el polipéptido MHC clase I A (MICA); secuencia relacionada con el polipéptido MHC de clase I B (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión celular de nectina 2 (); CD226 (DNAM-1); Molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155); dominio de inmunoglobulina relacionada con PVR que

contiene (PVRIG, CD112R); Inmunoreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); Inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene 4 (TIMD4; TIM4); receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); activación de linfocitos 3 (LAG3, CD223); miembro de la familia de las moléculas de activación linfocítica de señalización 1 (SLAMF1, SLAM, CD150); antígeno de linfocitos 9 (LY9, CD229, SLAMF3); miembro de la familia SLAM 6 (SLAMF6, CD352); Miembro de la familia SLAM 7 (SLAMF7, CD319); proteína de unión a UL16 1 (ULBP1); proteína de unión a UL16 2 (ULBP2); proteína de unión a UL16 3 (ULBP3); transcripción temprana de ácido retinoico 1E (RAET1E; ULBP4); transcripción temprana de ácido retinoico 1G (RAET1G; ULBP5); transcripción temprana de ácido retinoico 1L (RAET1L; ULBP6); Activación de linfocitos 3 (CD223); receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios de Ig y larga cola citoplásmica 1 (KIR, CD158E1); receptor de lectina tipo C1 de células asesinas (KLRC1, NKG2A, CD159A); receptor de lectina tipo K1 de células asesinas (KLRC1, NKG2D, CD314); receptor de lectina tipo C2 de células asesinas (KLRC2, CD159c, NKG2C); receptor de lectina tipo C3 de células asesinas (KLRC3, NKG2E); receptor de lectina tipo C4 de células asesinas (KLRC4, NKG2F); receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios de Ig y larga cola citoplásmica 1 (KIR2DL1); receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios de Ig y larga cola citoplásmica 2 (KIR2DL2); receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios de Ig y cola 3 citoplásmica larga (KIR2DL3); receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios de Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR3DL1); receptor de lectina tipo D1 de células asesinas (KLRD1); y miembro de la familia SLAM 7 (SLAMF7).

[0232] En varias realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno como se describen en el presente documento se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores del punto de control inmunitario inhibitorio de células T. Las proteínas o receptores del punto de control inmunitario inhibitorio de las células T ilustrativos incluyen, sin limitación CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); V Dominio del conjunto V que contiene el inhibidor 1 de activación de células T (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador del conjunto V (VSIR, B7H5, VISTA); miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas 11 (IGSF11,

VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEM); CD272 (asociado a linfocitos B y T (BTLA)); dominio de inmunoglobulina relacionada con PVR que contiene (PVRIG, CD112R); Inmunoreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); activación de linfocitos 3 (LAG3, CD223);); receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); killer cell immunoglobulin like receptor, three Ig domains y long cytoplasmic tail 1 (KIR, CD158E1); receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR2DL1); receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 2 (KIR2DL2); receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 3 (KIR2DL3); y receptor tipo inmunoglobulina de célula asesina, tres dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR3DL1). En varias realizaciones, las proteínas de fusión FLT3L-Fc, homodímeros, heterodímeros, polinucleótidos, vectores, LNPs y/o composiciones farmacéuticas, como se describe en el presente documento, se combinan con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores de control inmunitario estimulantes de células T. Las proteínas o receptores de los puntos de control inmunitarios estimuladores de células T ilustrativos incluyen, sin limitación, CD27, CD70; CD40, CD40LG; coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); Miembro 4 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF4, OX40); Miembro 4 de la superfamilia TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión celular de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), Molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155). Vease, por ejemplo, Xu, et al., J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110.

[0233] En varias realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno como se describen en el presente documento se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores del punto de control inmunitario inhibitorio de células NK. Las proteínas o receptores del punto de control inmune inhibitorio de células NK ilustrativos incluyen, sin limitación, receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios de Ig y larga cola citoplásmica 1 (KIR, CD158E1); receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios de Ig y larga cola citoplásmica 1 (KIR2DL1); receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios de Ig y larga cola citoplásmica 2 (KIR2DL2); receptor tipo inmunoglobulina de

células asesinas, dos dominios de Ig y cola 3 citoplásmica larga (KIR2DL3); receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios de Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR3DL1); receptor de lectina tipo C1 de células asesinas (KLRC1, NKG2A, CD159A); y receptor tipo lectina de célula asesina D1 (KLRD1, CD94). En varias realizaciones, las proteínas de fusión FLT3L-Fc homodímeros, heterodímeros, polinucleótidos, vectores, LNPs y/o composiciones farmacéuticas, como se describe en el presente documento, se combinan con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores de control inmunitario estimulantes de células T incluyen sin limitación CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4 receptor de lectina tipo K1 de células asesinas (KLRK1, NKG2D, CD314); miembro de la familia SLAM 7 (SLAMF7). Vease, por ejemplo, Davis, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:64–75; Fang, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54; y Chiossone, et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688.

[0234] En algunas realizaciones, el uno o más inhibidores del punto de control inmunitario comprende un inhibidor proteinaceo de PD-L1 (por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo, o un anticuerpo mimético) (CD274), PD-1 (PDCD1) o CTLA4. En algunas realizaciones, el uno o más inhibidores del punto de control inmunitario comprende una molécula pequeña inhibidora orgánica de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) o CTLA4.

[0235] Ejemplos de inhibidores de CTLA4 que se pueden coadministrar incluyen sin limitación ipilimumab, tremelimumab, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884, BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, así como inhibidores multiespecíficos. FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/ CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), y AK-104 (CTLA4/PD-1).

[0236] Ejemplos de inhibidores de PD-L1 (CD274) o PD-1 (PDCD1) que se pueden coadministrar incluyen sin limitación pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, pidilizumab, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), spartalizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317 (tisnelizumab), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (toripalimab), JNJ-63723283, genolimzumab (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (camrelizumab), Sym-021, ABBV-181, PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (dostarlimab),

MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (sintilimab), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, así como inhibidores multiespecíficos. FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (dominio PD-L1/TGFβ-EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1), y INBRX-105 (4-1BB/PDL1).

[0237] En algunas realizaciones, la molécula pequeña que inhibe CD274 o PDCD1 se selecciona del grupo que consiste en GS-4224, GS-4416, INCB086550 y MAX10181. En algunas realizaciones, la molécula pequeña que inhibe CTLA4 comprende BPI-002.

[0238] En varias realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno como se describen en el presente documento se combinan con anticuerpos anti-TIGIT, tales como BMS-986207, RG-6058, AGEN-1307

Miembros Agonistas o Activadores de la Superfamilia de Receptores de TNF (TNFRSF)

[0239] En varias realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno como se describen en el presente documento se combinan con un agonista de uno o más miembros de la superfamilia de receptores TNF (TNFRSF) members, por ejemplo, un agonista de uno o más de TNFRSF1A (NCBI Gen ID: 7132), TNFRSF1B (NCBI Gen ID: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; NCBI Gen ID: 7293), TNFRSF5 (CD40; NCBI Gen ID: 958), TNFRSF6 (FAS, NCBI Gen ID: 355), TNFRSF7 (CD27, NCBI Gen ID: 939), TNFRSF8 (CD30, NCBI Gen ID: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, NCBI Gen ID: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, NCBI Gen ID: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, NCBI Gen ID: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, NCBI Gen ID: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, NCBI Gen ID: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, NCBI Gen ID: 8792), TNFRSF11B (NCBI Gen ID: 4982), TNFRSF12A (CD266, NCBI Gen ID: 51330), TNFRSF13B (CD267, NCBI Gen ID: 23495), TNFRSF13C (CD268, NCBI Gen ID: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, NCBI Gen ID: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, NCBI Gen ID: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, NCBI Gen ID: 8784), TNFRSF19 (NCBI Gen ID: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, NCBI Gen ID: 27242), y TNFRSF25 (DR3, NCBI Gen ID: 8718).

[0240] Ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF4 (OX40) que se pueden coadministrar incluyen sin limitación, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (tavolixizumab), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, y aquellos descritos en WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281, y WO2018089628.

[0241] Ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF5 (CD40) que se pueden coadministrar incluyen sin limitación RG7876, SEA-CD40, APX-005M y ABBV-428.

[0242] En algunas realizaciones, se coadministra el anticuerpo anti-TNFRSF7 (CD27) varlilumab (CDX-1127).

[0243] Ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF9 (4-1BB, CD137) que se pueden coadministrar incluyen sin limitación urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN2373 y ADG-106.

[0244] Ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF18 (GITR) que se pueden coadministrar incluyen sin limitación, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, y aquellos descritos en WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189, y WO2018089628. En algunas realizaciones, se coadministra un anticuerpo o un fragmento del mismo, co-dirigido a TNFRSF4 (OX40) y TNFRSF18 (GITR). Dichos anticuerpos se describen, por ejemplo, en los documentos WO2017096179 y WO2018089628.

Acopladores de células asesinas naturales (NK) Bi y Triespecíficas

[0245] En varias realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno como se describen en el presente documento, se combinan con un acoplador de células NK biespecífico (BiKE) o un acoplador de células NK triespecífico (TriKE) (por ejemplo, sin tener un Fc) o anticuerpo biespecífico (por ejemplo, que tiene un Fc) contra un receptor activador de células NK, por ejemplo, CD16A, receptores lectina tipo C (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H y NKG2F), receptores de citotoxicidad natural (NKp30, NKp44 y NKp46), receptor de tipo lectina de tipo C de células (NKp65, NKp80), receptor Fc FcγR (que media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), receptores de la familia SLAM (por ejemplo, 2B4, SLAMF6 y SLAMF7), receptores de tipo inmunoglobulina de células asesinas (KIR) (KIR-2DS y KIR-3DS), DNAM-1 y CD137 (41BB). Anticuerpos biespecíficos anti-CD16, BiKEs o TriKEs ilustrativos que se pueden coadministrar incluyen AFM26 (BCMA/CD16A) y AFM-13 (CD16/CD30). Según sea apropiado, las

moléculas biespecíficas de unión a anti-CD16 pueden o no tener un Fc. Los BiKEs y TriKEs se describen, por ejemplo, en Felices, et al., *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333–346; Fang, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54. Ejemplos de acopladores de células NK triespecíficos (TRiKE) incluyen OXS-3550, y CD16-IL-15-B7H3 TriKe.

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

[0246] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de PI3K. Ejemplos de inhibidores de PI3K que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, CAI orotato, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, puquitinib mesilato, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, y ZSTK-474.

Antagonistas alfa-4/beta-7

[0247] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un antagonista alfa-4/beta-7. Ejemplos de antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7 que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metilo, y vedolizumab.

[0248] Ejemplos de Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos, y Proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, bNAbs (neutraliza ampliamente los anticuerpos del VIH-1), BMS-936559, TMB-360, y aquellos dirigidos contra la gp120 o gp41 del VIH, moléculas de Reclutamiento de anticuerpos dirigidas al VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos anti-GB virus C, anti-GP120/CD4, anticuerpos biespecíficos contra CCR5, anticuerpos de dominio simple anti-nef, anticuerpo anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos a gp140, anticuerpos terapéuticos contra el VIH basados en gp41, mAbs recombinantes humanos (PGT-121), ibalizumab, Immuglo, MB-66. Ejemplos de los que se dirigen al VIH de tal manera incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, 2G12,

C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3-BNC-117, 3BNC117-LS, 3BNC60, D1D2, 10-1074, 10-1074-LS, GS-9722, DH411-2, BG18, PGT145, PGT121, PGT122, PGT-151, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-128, MDX010 (ipilimumab), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PG9, PG16, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, PGDM1400, MDX010 (ipilimumab), VRC01, VRC-01-LS, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC07-523LS, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, IMC-HIV, iMabm36, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12, VRC07 y SF12. Ejemplos de anticuerpos biespecíficos y trispecíficos para el VIH incluyen MGD014, TMB biespecífico, SAR-441236, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, 10E8.4/iMab, 10E8v4/PGT121-VRC01. Ejemplo de bnAB administrados *in vivo* como AAV8-VRC07; ARNm que codifica el anticuerpo anti-VIH VRC01; y células B diseñadas que codifican 3BNC117 (Hartweiger et al, J. Exp. Med. (2019), 1301).

Potenciadores Farmacocinéticos

[0249] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un potenciador farmacocinético. Ejemplos de Potenciadores Farmacocinéticos que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen cobicistat y ritonavir.

Agentes Terapéuticos Adicionales

[0250] Ejemplos de Agentes Terapéuticos Adicionales que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen los compuestos divulgados en WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Vacunas contra el VIH

[0251] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con una vacuna contra el VIH. En varias

realizaciones, La vacuna contra el VIH provoca una respuesta de las células T. Vacunas ilustrativas que pueden combinarse con los anticuerpos descritos en el presente documento y sus fragmentos incluyen sin limitación vacunas virales vectorizadas (por ejemplo, arenavirus, adenovirus, poxvirus, rabdovirus) así como vacunas basadas en ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN, ARN y ARN autoreplicante). En algunas realizaciones, la vacuna anti-VIH comprende uno o más inmunógenos de vacuna polipeptídica. Ejemplos de Vacunas contra el VIH que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen vacunas peptídicas, vacunas de proteína de subunidad recombinante, vacunas de vector vivo, vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, vacunas de vectores adenovirales, vacunas de adenovirus de chimpancé (por ejemplo, ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, etc.), vacunas basadas en coxsackievirus, vacunas de adenovirus de gorila, vacunas contra el arenavirus (LCMV, Pichinde), vacuna basada en el virus del sarampión, vacuna basada en el virus Varicella-zoster, vacuna contra el virus de la variopella humana Vacunas basadas en (PIV3), vacuna basada en poxvirus (virus de vaccinia modificado Ankara (MVA), NYVAC y cepas ALVAC); vacunas basadas en rabdovirus, como VSV y marabavirus; vacunas basadas en alfavirus, como el virus del bosque semliki, el virus de la encefalitis equina venezolana y el virus sindbis; (ver Lauer, *Clinical and Vaccine Immunology*, (2017), DOI: 10.1128 / CVI.00298-16); vacunas basadas en ARNm terapéuticas formuladas por LNP; Vacunas de ARN auto-replicante/ARN auto-amplificador formuladas por LNP, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 VIH-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, ADN adenovirus 5 recombinante multiclade (rAd5), vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G/MVA-CMDR, vacuna HIV-TriMix-mARN, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, Vacunas adyuvadas de poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, ADN-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ADN-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod.HIV, Ad26.Mod.HIV + vacuna mosaico MVA + gp140, AGS-

004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, y vacunas de partículas similares a virus, como la vacuna contra pseudovirión, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, Vacuna de ADN basada en GTU, vacuna de ADN contra VIH gag/pol/nef/env, vacuna contra el VIH anti-TAT, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas (por ejemplo, tales como Derma Vir), vacuna de ADN basada en gag, GI-2010, vacuna contra el gp41 VIH-1, vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas peptídicas híbridas con epítipo I i-key/MHC clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclade, vacuna MVA, Pennvax - GP, vacuna contra la gag del VIH del vector HCMV deficiente en pp71, vacuna peptídica recombinante (infección por VIH), NCI, vacuna contra el VIH rgp160, vacuna contra el VIH ARNctive, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, vacuna contra el VIH terapéutica, UBI VIH gp120, Vacc-4x + romidepsina, vacuna variante del polipéptido gp120, vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C, ADN.HTI y MVA.HTI, VRC-HIVADN016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980, vacuna basada en eOD-GT8 60mer, PD-201401, vacuna de ADN contra env (A, B, C, A/E)/gag (C), vacuna de proteína contra gp120 (A, B, C, A / E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, vacuna EnvSeq-1 Envs VIH-1(adyuvante GLA-SE), VIH p24gag pri, vacuna de ADN plasmídico me-boost, vacunas basadas en vectores de arenavirus (Vaxwave, TheraT), régimen de vacuna MVA-BN VIH-1, UBI VIH gp120, vacunas profilácticas basadas en ARNm y TBL-1203HI.

Terapia de combinación de control de la natalidad (anticonceptivo)

[0252] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con un régimen de control de natalidad o anticonceptivo o anticonceptivo. Los agentes terapéuticos utilizados para el control de la natalidad (anticonceptivos) que se pueden combinar con un anticuerpo de esta divulgación incluyen acetato de ciproterona, desogestrel , dienogest, drospirenona, valerato de estradiol , etinilestradiol, etinodiol, etonogestrel, levomefolato, levonorgestrel, linestrenol , acetato de medroxiprogesterona, mestranol, mifepristona , misoprostol, acetato de nomegestrol, norelgestromina, noretindrona, noretinodrel, norgestimato, ormeloxifen , acetato de segesterona, acetato de ulipristal, y cualquier combinación de los mismos.

[0253] En una realización, un anticuerpo descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes Terapéuticos Adicionales seleccionados entre ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir

disoproxil fumarato, y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir alafenamida; tenofovir alafenamida hemifumarato; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir, y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina, y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastin; fosamprenavir; fosamprenavir cálcico efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleucina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato; fosfazida; lamivudina, nevirapina, y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

[0254] En algunas realizaciones, un anticuerpo descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un anticuerpo descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un anticuerpo descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa, y a potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un anticuerpo descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con al menos un inhibidor de nucleósidos del VIH de

la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un anticuerpo descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con dos inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH.

[0255] En una cierta realización, un anticuerpo descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0256] En otra realización, un anticuerpo descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0257] En otra realización más, un anticuerpo descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[0258] En otra realización, un anticuerpo descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

[0259] En algunas realizaciones, un anticuerpo descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional (un anticonceptivo) seleccionado del grupo que consiste en acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, valerato de estradiol, etinilestradiol, etinodiol, etonogestrel, levomefolato, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, mifepristona, misoprostol, acetato de nomegestrol, norelgestromina, noretindrona, noretinodrel, norgestimato, ormeloxifen, acetato de segesterona, acetato de ulipristal, y cualquier combinación de los mismos.

Terapia Génica y Terapia Celular

[0260] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en este documento se combinan con un régimen de terapia génica o celular. La Terapia Génica y Terapia Celular incluyen sin limitación la modificación genética para silenciar un gen; enfoques genéticos para destruir directamente las células infectadas; la infusión de células inmunitarias diseñada para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunitario del paciente para potenciar la respuesta inmunitaria a las células infectadas, o activar el sistema inmunitario del paciente para destruir las células infectadas, o encontrar y destruir las células infectadas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmune endógena contra la infección. Ejemplos de Terapia Celular dendrítica incluyen AGS-004. Los agentes de edición del gen CCR5 incluyen SB-728T. Los inhibidores del gen CCR5 incluyen Cal-1. En algunas realizaciones, las células T positivas para CD4 que expresan C34-CCR5/C34CR4 se coadministran con los anticuerpos descritos en el presente documento o fragmentos de unión a antígeno de los mismos. En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno se coadministran con terapia de células T autóloga transducida con AGT-103 o terapia génica AAV-eCD4-Ig.

Editores de genes

[0261] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en este documento se combinan con un editor de genes, por ejemplo, un editor de genes dirigido al VIH. En diversas realizaciones, el sistema de edición del genoma puede seleccionarse del grupo que consiste en: un complejo CRISPR/Cas9, un complejo de nucleasa de dedo de zinc, un complejo TALEN, un complejo de endonucleasas homing y un complejo de meganucleasa. Un sistema ilustrativo de detección de VIH CRISPR / Cas9 incluye, sin limitación, EBT-101.

Terapia de células CAR-T

[0262] En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se pueden coadministrar con una población de células efectoras inmunes diseñadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno de VIH. El antígeno del VIH incluye una proteína de la envoltura del VIH o una porción de la misma, gp120 o una porción de la misma, un sitio de unión a CD4 en gp120, el sitio de unión inducido por

CD4 en gp120, N glicano en gp120, el V2 de gp120, la región proximal de la membrana en gp41. La célula efectora inmune es una célula T o una célula NK. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T CD4 +, una célula T CD8 + o una combinación de las mismas. Las células pueden ser autólogas o alogénicas. Los ejemplos de VIH CAR-T incluyen VC-CAR-T, CMV-N6-CART, terapia con células CART anti-CD4, células madre hematopoyéticas autólogas diseñadas genéticamente para expresar un CAR CD4 y el péptido C46.

Terapia de células TCR-T

[0263] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con una población de células TCR-T. Las células TCR-T están diseñadas para atacar los péptidos derivados del VIH presentes en la superficie de las células infectadas por el virus.

Terapia de células B

[0264] En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento se combinan con una población de células B modificadas genéticamente para expresar anticuerpos ampliamente neutralizantes, como 3BNC117 (Hartweger, *et al*, *J. Exp. Med.* 2019, 1301, Moffett, *et al.*, *Sci. Immunol.* 4, eaax0644 (2019) 17 de mayo de 2019).

Kits

[0265] Esta descripción también abarca kits que comprenden uno o más anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno, descritos en este documento, o conjugados de los mismos. En una instancia, se proporciona en el presente documento un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes (por ejemplo, viales, ampollas) llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento, tales como uno o más anticuerpos proporcionados en este documento. En algunas instancias, los kits contienen una composición farmacéutica descrita en el presente documento. En una realización, se proporcionan kits que comprenden un anticuerpo descrito en este documento, o una composición farmacéutica de los mismos, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales (como los descritos anteriormente).

[0266] En algunas realizaciones, los kits comprenden una o más dosis unitarias de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno, o el polinucleótido o polinucleótidos, en

uno o más recipientes. En algunas realizaciones, los kits comprenden una o más dosis unitarias de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno y un segundo agente (por ejemplo, uno o más agentes adicionales) para tratar una infección por VIH en recipientes separados. En algunas realizaciones, los kits comprenden además una o más dosis unitarias de un agonista del receptor tipo Toll (TLR). En algunas realizaciones, el agonista de TLR es un agonista de TLR7 o un agonista de TLR8. En algunas realizaciones, el agonista de TLR7 se selecciona del grupo que consiste en vesatolimod, imiquimod y resiquimod. En algunas realizaciones, los kits comprenden una o más dosis unitarias de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno, como se describe en el presente documento, y una o más dosis unitarias de un segundo, tercero o cuarto anticuerpo anti-VIH, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, en donde el segundo, tercer o cuarto anticuerpo anti-VIH, o sus fragmentos de unión a antígeno, se unen a epítomos o regiones de gp120 seleccionadas del grupo que consiste en: (i) tercer bucle variable (V3) y/o parche de alto contenido de manosa que comprende un N332 oligomanosa glicano; (ii) segundo bucle variable (V2) y/o ápice trimérico Env; (iii) interfaz gp120/gp41; o (iv) cara silente de gp120. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo anti-VIH o el fragmento de unión a antígeno del mismo, se une al tercer bucle variable (V3) y/o parche de alto contenido de manosa que comprende un N332 oligomanosa glicano. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo anti-VIH compite con o comprende regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en GS-9722, PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, 10-1074, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 y VRC29.03. En algunas realizaciones, el segundo anticuerpo anti-VIH o fragmentos de unión a antígeno del mismo compiten con o comprenden regiones VH y VL de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en GS-9722 y PGT-121. En algunas realizaciones, los kits comprenden dos o más dosis unitarias, en las que las dosis unitarias son las mismas. En algunas realizaciones, los kits comprenden dos o más dosis unitarias, en las que las dosis unitarias son diferentes.

[0267] Se puede asociar opcionalmente con tal (es) contenedor (es) un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de

productos farmacéuticos o productos biológicos, cuyo aviso refleja la aprobación de la agencia de fabricación, uso o venta para administración humana.

Ejemplos

[0268] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar las diversas realizaciones y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente solicitud. En la medida en que se mencionan materiales específicos, es meramente para fines de ilustración y no pretende limitar la presente solicitud. Un experto en la técnica puede desarrollar medios o reactivos equivalentes sin el ejercicio de la capacidad inventiva y sin apartarse del alcance de la presente solicitud.

Ejemplo 1: Actividad ADCC del anticuerpo A

[0269] La ADCC de las células T CD4 + diana infectadas por el VIH mediante los anticuerpos se ensayó in vitro utilizando células CEM.NKr.CCR5⁺Luc⁺ infectadas por el VIH y células efectoras de NK humanas primarias de donantes sanos independientes.

[0270] El estudio incluyó tanto virus sensibles a PGT121 como resistentes a PGT121 y anticuerpos que tienen modificaciones al Fc (modificado con Fc) del anticuerpo A. La Tabla 1 resume la potencia y la eficacia de destrucción de los anticuerpos A, A-1, A-2, A-3, A-4, A-5 y A-6, cuando se ensayó en presencia de 5 mg/ml de suero humano IgG y usando células NK humanas primarias de tres donantes humanos independientes y células CEM.NKr.CCR5⁺Luc⁺ infectadas con aislados virales 92US712 o 92US657.

[0271] Tabla 1. Actividad ADCC

células infectadas con 92US712								
	ID:	A	A-2	A-1	A-3	A-4	A-5	A-6
Emax (%)	NK Donante 1	48	76	77	77	78	79	68
	NK Donante 2	7	60	62	59	61	61	54
	NK Donante 3	27	60	62	67	64	66	51
EC ₅₀ (µg/mL)	NK Donante 1	2,23	0,18	0,19	0,07	0,20	0,19	0,27
	NK Donante 2	>100	0,08	0,09	0,08	0,13	0,08	0,54
	NK Donante 3	3,63	0,20	0,16	0,20	0,40	0,09	0,18

células infectadas con 92US712								
	ID:	A	A-2	A-1	A-3	A-4	A-5	A-6
células infectadas con 92US657								
	ID:	A	A-2	A-1	A-3	A-4	A-5	A-6
E _{max} (%)	NK Donante 1	2	59	58	49	52	58	54
	NK Donante 2	0	51	50	49	53	61	53
	NK Donante 3	0	56	52	56	50	61	52
EC ₅₀ (µg/mL)	NK Donante 1	>100	0,54	0,74	0,68	0,60	0,57	3,93
	NK Donante 2	>100	0,81	0,55	0,67	1,21	0,83	1,21
	NK Donante 3	>100	1,13	0,37	1,39	1,64	0,76	3,21

EC₅₀ señalado como >100 µg/mL para respuestas de dosis con E_{max} < 10%

[0272] Los anticuerpos modificados con Fc mostraron una destrucción incrementada de células T CD4 diana infectadas con VIH-1 en comparación con el anticuerpo A *in vitro* por células NK humanas primarias de donantes independientes y células diana infectadas con diferentes aislados virales (Tabla 1). El anticuerpo A medía la destrucción mínima (E_{max} <10%) con células NK primarias de algunos donantes, mientras que con células NK de otras donantes la destrucción fue detectable. En comparación con el anticuerpo A, los anticuerpos modificados con Fc mostraron una potencia aumentada (EC₅₀) y una destrucción máxima (E_{max}) de células infectadas con VIH-1, como se observó en ensayos de ADCC realizados con células NK humanas primarias de tres donantes sanos independientes (Tabla 1). La actividad de ADCC y la amplitud del anticuerpo A-1 y el anticuerpo PGT121.60 se evaluaron frente a este panel de células diana infectadas utilizando células efectoras de NK humanas primarias de donantes sanos en ausencia de IgG sérica competitiva. El 86% (19/22) de los cultivos de células diana infectadas resistentes a ADCC por PGT121.60 se destruyeron con el anticuerpo A-1 (E_{max} > 30%). El anticuerpo A-1 medía ADCC de células infectadas con cepas de VIH que eran resistentes a PGT121.60. Los resultados de esta evaluación se resumen en la Tabla 2.

[0273] Tabla 2. Destrucción de células infectadas de PGT121.60 resistente por el anticuerpo A-1 y el anticuerpo PGT121.60. Los números representan el promedio de Emax de ADCC (%) de dos donantes.

Virus	Emax de ADCC (%)	
	PGT121.60	Anticuerpo A-1
VS001	1,0	26,8
VS002	2,0	22,9
VS003	3,0	44,4
VS004	4,0	31,7
VS007	9	45
VS008	22	60
VS010	10	69
VS011	8,0	34,6
VS017	9,0	40,5
VS023	10,0	0,8
VS026	11,0	31,3
VS029	12,0	1,5
VS030	13,0	39,3
VS032	14,0	29,1
VS033	15,0	31,1
VS034	16,0	40,6
VS038	17,0	36,1
VS042	18,0	39,6
VS044	19,0	31,4
VS046	20,0	41,9
VS049	21,0	7,8
VS052	22,0	34,0

[0274] La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos también se evaluó usando células T CD4⁺ primarias infectadas con VIH como células diana y células NK primarias autólogas, monocitos y neutrófilos como células efectoras.

[0275] Las células NK, los monocitos y las células T CD4⁺ se aislaron da partir de PBMC obtenidas de donantes sanos, mientras que los neutrófilos se aislaron de sangre

completa de donantes sanos. Las células T CD4⁺ totales se sometieron a hibridación en ausencia de activación de células T para mantener niveles de expresión de antígeno de superficie celular bajos y potencialmente imitar los niveles de expresión de antígeno en células T CD4⁺ de infección latente.

[0276] Los valores de AUC, EC₅₀ (µg/mL) y Emax (%) de destrucción están tabulados en las Tabla 3s-11.

[0277] Tabla 3. AUC de Destrucción por células NK

Virus	Donante	AUC (NK)			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	0117	49	108	103	168
	3594	18	142	139	205
302076	0117	26	116	78	18
	3594	28	76	101	26
8398	0117	20	4	0	203
	3594	0	6	15	211

[0278] Tabla 4. EC₅₀ de destrucción por Células NK

Virus	Donante	EC ₅₀ (NK)			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	0117	>100	1,101	0,949	0,246
	3594	>100	0,518	1,350	0,051
302076	0117	>100	1,701	7,602	100,000
	3594	>100	2,613	3,114	72,050
8398	0117	>100	>100	>100	0,339
	3594	>100	>100	>100	0,220

[0279] Tabla 5. Emax de destrucción por Células NK

Virus	Donante	Emax (NK)			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	0117	<20	56	54	65
	3594	<20	62	69	62
302076	0117	<20	68	69	20
	3594	<20	49	64	45
8398	0117	<20	<20	<20	79
	3594	<20	<20	<20	81

[0280] Tabla 6. AUC de destrucción por monocitos

Virus	Donante	AUC (Monocitos)			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	0117	0	83	87	122
	3594	17	141	159	157
302076	0117	24	54	61	24
	3594	138	166	158	108
8398	0117	0	0	4	53
	3594	0	13	4	186

[0281] Tabla 7. EC50 de destrucción por monocitos

Virus	Donante	EC50 (Monocitos)			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	0117	>100	0,402	0,490	0,232
	3594	>100	0,309	0,202	0,010
302076	0117	10,570	6,514	7,236	>100
	3594	0,006	0,062	0,088	0,019

8398	0117	>100	>100	>100	0,728
	3594	>100	>100	>100	0,201

[0282] Tabla 8. Emax de destrucción por monocitos

Virus	Donante	Emax (Monocitos)			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	0117	<20	34	35	44
	3594	<20	47	57	40
302076	0117	24	46	47	20
	3594	33	49	54	30
8398	0117	<20	<20	<20	25
	3594	<20	<20	<20	67

[0283] Tabla 9. AUC de destrucción por neutrófilos

Virus	Donante	AUC (Neutrophils)			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	92132	41	74	89	125
	92602	21	47	45	71

[0284] Tabla 10. EC50 de destrucción por neutrófilos

Virus	Donante	EC50 (Neutrophils)			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	92132	>100	0,231	0,307	0,012
	92602	>100	1,097	0,199	0,232

[0285] Tabla 11. Emax de destrucción por neutrófilos

Virus	Donante	Emax (Neutrophils)			
--------------	----------------	---------------------------	--	--	--

		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	92132	<20	29	37	34
	92602	<20	23	<20	25

[0286] Los resultados presentados en las Tablas 3-11 demuestran que, de acuerdo con la ADCC mediada por NK de células CEM, los mAbs modificados con Fc (1.52.64-1, A-1 y PGT121.60) también mostraron una mayor destrucción de Células T CD4 primarias infectadas con VIH por células NK, monocitos y neutrófilos en comparación con el anticuerpo A.

Ejemplo 2: Campaña de Anticuerpos

[0287] Las secuencias del anticuerpo A y del anticuerpo B se compararon con la línea germinal humana, revelando varias mutaciones, inserciones y deleciones tanto dentro como fuera de las CDR. Brevemente, se identificó una región contigua de desajuste de la línea germinal en la región 3 del marco de la cadena pesada (HC FR3) en la posición 72-78 de la cadena pesada (HC). Se identificaron cuatro inserciones de aminoácidos entre las posiciones 74 y 75 en HC FR3. Se identificó una deleción de la línea germinal en CDR L1 en las posiciones 27-30 de la cadena ligera (LC). Se identificó una región contigua de desajuste en la línea germinal en la región 3 de la estructura de la cadena ligera (LC FR3) en la posición 65-77. Se identificó un motivo de glicosilación consenso unido a N72 en LC FR3 en la posición 72-74. Se identificó una deleción de la línea germinal en CDR L3 en la posición 92-95. Se mutaron dos residuos que están altamente conservados en las cadenas ligeras de IgG humana (F98 y G99) tanto en el Anticuerpo A como en el Anticuerpo B.

[0288] Se realizaron estudios de espectrometría de masas del anticuerpo A expresado en ExpiCHO para determinar si había glucosilación en la posición LC 72-74. Se realizaron ensayos acelerados de tensión y potencia para ver si había algún pasivo químico (por ejemplo, oxidación, desamidación, etc.) presente en el anticuerpo A o sus variantes. Debido al alto grado de hipermutación somática, se realizó un mapeo del epítipo de células T de la secuencia primaria para identificar motivos potencialmente inmunogénicos. Además, se realizó una campaña iterativa de ingeniería de proteínas para generar nuevos anticuerpos sin el motivo de glicosilación N72 y/o con una coincidencia global más cercana a la línea germinal humana. Sin limitarse a ninguna teoría, esta campaña puede

producir nuevos anticuerpos que tengan propiedades deseadas que incluyen, entre otras, un riesgo reducido de inmunogenicidad, potencia de neutralización del VIH y una amplitud igual o mejor que el anticuerpo A o el anticuerpo B, y/o una mejora de la biofísica y propiedades de desarrollo.

[0289] La Tabla 12 proporciona las SEQ ID NO de las CDR de VH y VL (según la definición de Kabat) de los anticuerpos anti-gp120 descritos en este documento.

Tabla 12. SEQ ID NOs de las CDR VH y VL de los anticuerpos						
Nombre del Anticuerpo	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
A-1	137	138	139	140	141	142
A	137	138	139	140	141	142
1v2-1	137	138	139	140	141	142
1.2.1-1	137	138	139	140	141	142
1.1.2-1	137	138	139	140	141	142
1.2.2-1	137	138	139	140	141	142
1.3.1-1	137	138	139	140	141	142
1.4.1-1	137	138	139	140	141	142
1.5.1-1	137	138	139	140	141	142
1.6.1-1	137	138	139	140	141	142
1.7.1-1	137	138	139	140	141	142
1.8.1-1	137	138	139	140	141	142
1.9.1-1	137	138	139	140	141	142
1.10.1-1	159	138	139	140	141	142
1.11.1-1	159	138	139	140	141	142
1.15.1-1	137	160	139	140	141	142
1.16.1-1	137	161	139	140	141	142
1.17.1-1	137	162	139	140	141	142
1.18.1-1	137	163	139	140	141	142
1.19.1-1	137	138	139	140	141	142
1.20.1-1	137	138	139	140	141	142

Tabla 12. SEQ ID NOs de las CDR VH y VL de los anticuerpos						
Nombre del Anticuerpo	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
1.21.1-1	137	138	139	140	141	142
1.22.1-1	137	138	139	140	141	142
1.24.1-1	137	138	139	140	141	142
1.25.1-1	137	138	139	140	141	142
1.26.1-1	137	138	139	140	141	142
1.27.1-1	137	138	164	140	141	142
1.28.1-1	137	138	164	140	141	142
1.29.1-1	137	138	139	140	141	142
1.30.1-1	137	138	139	140	141	142
1.1.3-1	137	138	139	140	141	142
1.1.4-1	137	138	139	140	141	142
1.1.5-1	137	138	139	140	141	142
1.1.6-1	137	138	139	140	165	142
1.1.7-1	137	138	139	140	166	142
1.1.8-1	137	138	139	140	168	142
1.1.9-1	137	138	139	140	167	142
1.1.10-1	137	138	139	140	141	142
1.1.11-1	137	138	139	140	141	142
1.1.12-1	137	138	139	140	141	142
1.1.13-1	137	138	139	140	141	142
1.1.14-1	137	138	139	140	141	142
1.1.15-1	137	138	139	140	141	142
1.1.16-1	137	138	139	140	141	142
1.1.17-1	137	138	139	140	141	142
1.1.18-1	137	138	139	140	141	142
1.1.19-1	137	138	139	140	141	142
1.1.20-1	137	138	139	140	141	142

Tabla 12. SEQ ID NOs de las CDR VH y VL de los anticuerpos						
Nombre del Anticuerpo	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
1.1.21-1	137	138	139	140	141	142
1.1.22-1	137	138	139	140	141	142
1.1.23-1	137	138	139	140	141	142
1.1.24-1	137	138	139	140	141	142
1.1.25-1	137	138	139	140	141	142
1.1.26-1	137	138	139	140	141	142
1.1.27-1	137	138	139	140	141	142
1.1.28-1	137	138	139	140	141	142
1.1.29-1	137	138	139	140	141	142
1.1.30-1	137	138	139	140	141	142
1.12.15-1	137	138	139	140	141	142
1.13.15-1	137	138	139	140	141	142
1.14.15-1	137	138	139	140	141	142
1.12.17-1	137	138	139	140	141	142
1.13.17-1	137	138	139	140	141	142
1.14.17-1	137	138	139	140	141	142
1.31.1-1	137	138	139	140	141	142
1.32.1-1	137	138	139	140	141	142
1.33.1-1	137	138	139	140	141	142
1.34.1-1	137	138	164	140	141	142
1.35.1-1	159	138	164	140	141	142
1.36.1-1	159	138	164	140	141	142
1.1.31-1	137	138	139	140	141	142
1.31.31-1	137	138	139	140	141	142
1.32.31-1	137	138	139	140	141	142
1.33.31-1	137	138	139	140	141	142
1.34.31-1	137	138	164	140	141	142

Tabla 12. SEQ ID NOs de las CDR VH y VL de los anticuerpos						
Nombre del Anticuerpo	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
1.35.31-1	159	138	164	140	141	142
1.36.31-1	159	138	164	140	141	142
1.1.32-1	137	138	139	140	141	142
1.31.32-1	137	138	139	140	141	142
1.32.32-1	137	138	139	140	141	142
1.33.32-1	137	138	139	140	141	142
1.34.32-1	137	138	164	140	141	142
1.35.32-1	159	138	164	140	141	142
1.36.32-1	159	138	164	140	141	142
1.1.33-1	137	138	139	140	166	142
1.31.33-1	137	138	139	140	166	142
1.32.33-1	137	138	139	140	166	142
1.33.33-1	137	138	139	140	166	142
1.34.33-1	137	138	164	140	166	142
1.35.33-1	159	138	164	140	166	142
1.36.33-1	159	138	164	140	166	142
1.1.34-1	137	138	139	140	166	142
1.31.34-1	137	138	139	140	166	142
1.32.34-1	137	138	139	140	166	142
1.33.34-1	137	138	139	140	166	142
1.34.34-1	137	138	164	140	166	142
1.35.34-1	159	138	164	140	166	142
1.36.34-1	159	138	164	140	166	142
1.1.35-1	137	138	139	140	166	142
1.31.35-1	137	138	139	140	166	142
1.32.35-1	137	138	139	140	166	142
1.33.35-1	137	138	139	140	166	142

Tabla 12. SEQ ID NOs de las CDR VH y VL de los anticuerpos						
Nombre del Anticuerpo	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
1.34.35-1	137	138	164	140	166	142
1.35.35-1	159	138	164	140	166	142
1.36.35-1	159	138	164	140	166	142
1.1.36-1	137	138	139	140	166	142
1.31.36-1	137	138	139	140	166	142
1.32.36-1	137	138	139	140	166	142
1.33.36-1	137	138	139	140	166	142
1.34.36-1	137	138	164	140	166	142
1.35.36-1	159	138	164	140	166	142
1.36.36-1	159	138	164	140	166	142
1.1.37-1	137	138	139	140	141	142
1.1.38-1	137	138	139	140	141	142
1.1.39-1	137	138	139	140	141	142
1.1.40-1	137	138	139	140	141	142
1.1.41-1	137	138	139	140	141	142
1.1.42-1	137	138	139	140	141	142
1.1.43-1	137	138	139	140	141	142
1.1.44-1	137	138	139	140	141	142
1.1.45-1	137	138	139	140	141	142
1.1.46-1	137	138	139	140	141	142
1.1.47-1	137	138	139	140	141	142
1.1.48-1	137	138	139	140	141	142
1.1.49-1	137	138	139	140	141	142
1.37.51-1	137	138	139	140	141	142
1.8.52-1	137	138	139	140	141	142
1.1.54-1	137	138	139	140	141	142
A-2	137	138	139	140	141	142

Tabla 12. SEQ ID NOs de las CDR VH y VL de los anticuerpos						
Nombre del Anticuerpo	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
B-1	153	138	154	140	141	142
2.1.2-1	153	138	154	140	141	142
1.1.64-1	137	138	139	140	141	142
1.1.67-1	137	138	139	140	141	142
1.1.72-1	137	138	139	140	141	142
1.1.75-1	137	138	139	140	141	142
1.1.78-1	137	138	139	140	141	142
A-3	137	138	139	140	141	142
A-4	137	138	139	140	141	142
A-5	137	138	139	140	141	142
A-6	137	138	139	140	141	142
1.41.5-1	137	138	139	140	141	142
1.41.81-1	137	138	139	140	141	142
1.1.82-1	137	138	139	140	141	142
1.41.83-1	137	138	139	140	141	142
1.1.84-1	137	138	139	140	141	142
1.41.85-1	137	138	139	140	141	142
1.41.86-1	137	138	139	140	141	142
1.41.87-1	137	138	139	140	141	142
1.1.88-1	137	138	139	140	141	142
1.41.89-1	137	138	139	140	141	142
1.1.90-1	137	138	139	140	141	142
1.41.91-1	137	138	139	140	141	142
1.41.92-1	137	138	139	140	141	142
1.41.93-1	137	138	139	140	141	142
1.1.94-1	137	138	139	140	141	142
1.41.95-1	137	138	139	140	141	142

Tabla 12. SEQ ID NOs de las CDR VH y VL de los anticuerpos						
Nombre del Anticuerpo	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
1.1.96-1	137	138	139	140	141	142
1.41.97-1	137	138	139	140	141	142
1.41.98-1	137	138	139	140	141	142
1.41.99-1	137	138	139	140	141	142
1.1.100-1	137	138	139	140	141	142
1.41.101-1	137	138	139	140	141	142
1.1.102-1	137	138	139	140	141	142
1.41.103-1	137	138	139	140	141	142
1.1.110-1	137	138	139	140	141	142
1.1.111-1	137	138	139	140	141	142
1.1.112-1	137	138	139	140	141	142
1.1.113-1	137	138	139	140	141	142
2.1.3-1	153	138	154	140	141	142
2.1.4-1	153	138	154	140	141	142
2.2.1-1	137	138	139	140	141	142
2.3.1-1	153	138	139	140	141	142
3.1.8-1	137	138	139	140	141	142
2.2.8-1	137	138	139	140	141	142
2.3.8-1	153	138	139	140	141	142
3.1.9-1	137	138	139	140	141	142
2.2.9-1	137	138	139	140	141	142
2.3.9-1	153	138	139	140	141	142
1.1.115-1	137	138	139	140	141	142
3.1.10-1	137	138	139	140	141	142
2.2.10-1	137	138	139	140	141	142
2.3.10-1	153	138	139	140	141	142
1.1.116-1	137	138	139	140	141	142

Tabla 12. SEQ ID NOs de las CDR VH y VL de los anticuerpos						
Nombre del Anticuerpo	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
3.1.11-1	137	138	139	140	141	142
2.2.11-1	137	138	139	140	141	142
2.3.11-1	153	138	139	140	141	142
1.1.117-1	137	138	139	140	141	142
3.1.12-1	137	138	139	140	141	142
2.2.12-1	137	138	139	140	141	142
2.3.12-1	153	138	139	140	141	142
1.1.118-1	137	138	139	140	141	142
3.1.13-1	137	138	139	140	141	142
2.2.13-1	137	138	139	140	141	142
2.3.13-1	153	138	139	140	141	142
3.1.14-1	137	138	139	140	141	142
2.2.14-1	137	138	139	140	141	142
2.3.14-1	153	138	139	140	141	142
3.1.5-1	137	138	139	140	141	142
2.2.5-1	137	138	139	140	141	142
2.3.5-1	153	138	139	140	141	142
3.1.15-1	137	138	139	140	141	142
2.2.15-1	137	138	139	140	141	142
2.3.15-1	153	138	139	140	141	142
1.1.119-1	137	138	139	140	141	142
3.1.7-1	137	138	139	140	141	142
2.2.7-1	137	138	139	140	141	142
2.3.7-1	153	138	139	140	141	142
3.1.2-1	137	138	139	140	141	142
2.2.2-1	137	138	139	140	141	142
2.3.2-1	153	138	139	140	141	142

Tabla 12. SEQ ID NOs de las CDR VH y VL de los anticuerpos						
Nombre del Anticuerpo	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
3.1.16-1	137	138	139	140	141	142
2.2.16-1	137	138	139	140	141	142
2.3.16-1	153	138	139	140	141	142
3.1.17-1	137	138	139	140	141	142
2.2.17-1	137	138	139	140	141	142
2.3.17-1	153	138	139	140	141	142
3.1.18-1	137	138	139	140	141	142
2.2.18-1	137	138	139	140	141	142
2.3.18-1	153	138	139	140	141	142
1.1.120-1	137	138	139	140	141	142
3.1.19-1	137	138	139	140	141	142
2.2.19-1	137	138	139	140	141	142
2.3.19-1	153	138	139	140	141	142
1.1.121-1	137	138	139	140	141	142
3.1.20-1	137	138	139	140	141	142
2.2.20-1	137	138	139	140	141	142
2.3.20-1	153	138	139	140	141	142
1.1.122-1	137	138	139	140	141	142
1.1.123-1	137	138	139	140	141	142
1.1.124-1	137	138	139	140	141	142
1.1.125-1	137	138	139	140	141	142
1.1.126-1	137	138	139	140	141	142
1.1.127-1	137	138	139	140	141	142
1.1.128-1	137	138	139	140	141	142
1.1.129-1	137	138	139	140	141	142
1.1.130-1	137	138	139	140	141	142
1.1.131-1	137	138	139	140	141	142

Tabla 12. SEQ ID NOs de las CDR VH y VL de los anticuerpos						
Nombre del Anticuerpo	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
1.1.132-1	137	138	139	140	141	142
1.1.133-1	137	138	139	140	141	142
1.1.134-1	137	138	139	140	141	142
1.1.135-1	137	138	139	140	141	142
1.1.138-1	137	138	139	570	141	142
1.42.1-1	137	138	139	140	141	142
1.43.1-1	137	138	139	140	141	142
1.44.1-1	137	138	139	140	141	142
1.45.1-1	137	138	139	140	141	142
1.46.1-1	153	138	139	140	141	142
1.47.1-1	137	138	139	140	141	142
1.49.1-1	137	138	139	140	141	142
1.50.1-1	137	138	139	140	141	142
1.51.1-1	137	138	154	140	141	142
1.1.104-1	137	138	139	140	141	142
3-1	137	138	139	140	141	142
1.52.1-1	137	138	139	140	141	142
1.52.64-1	137	138	139	140	141	142
1.52.90	137	138	139	140	141	142
2.4.1-1	153	138	139	140	141	142

[0290] La Tabla 13 proporciona las SEQ ID NO de las cadenas pesada y ligera VH, VL de los anticuerpos anti-gp120 descritos en este documento.

Tabla 13. SEQ ID NOs de VH, VL, cadenas pesadas (HC) y cadenas ligeras (LC) de anticuerpos anti-gp120				
Nombre del Anticuerpo	VH	VL	HC	LC
B	181	222	1	48
A-1	182	223	2	49
A	182	223	3	49
C-1	183	224	4	50
1v2-1	184	223	5	49
1.2.1-1	185	223	6	49
1.1.2-1	182	225	2	50
1.2.2-1	185	225	6	50
1.3.1-1	186	223	7	49
1.4.1-1	187	223	8	49
1.5.1-1	188	223	9	49
1.6.1-1	189	223	10	49
1.7.1-1	190	223	11	49
1.8.1-1	191	223	12	49
1.9.1-1	192	223	13	49
1.10.1-1	193	223	14	49
1.11.1-1	194	223	15	49
1.15.1-1	195	223	16	49
1.16.1-1	196	223	17	49
1.17.1-1	197	223	18	49
1.18.1-1	198	223	19	49
1.19.1-1	199	223	20	49
1.20.1-1	200	223	21	49
1.21.1-1	201	223	22	49
1.22.1-1	202	223	23	49
1.24.1-1	203	223	24	49
1.25.1-1	204	223	25	49
1.26.1-1	205	223	26	49

Tabla 13. SEQ ID NOs de VH, VL, cadenas pesadas (HC) y cadenas ligeras (LC) de anticuerpos anti-gp120				
Nombre del Anticuerpo	VH	VL	HC	LC
1.27.1-1	206	223	27	49
1.28.1-1	207	223	28	49
1.29.1-1	208	223	29	49
1.30.1-1	209	223	30	49
1.1.3-1	182	226	2	51
1.1.4-1	182	227	2	52
1.1.5-1	182	228	2	53
1.1.6-1	182	229	2	54
1.1.7-1	182	230	2	55
1.1.8-1	182	231	2	56
1.1.9-1	182	232	2	57
1.1.10-1	182	233	2	58
1.1.11-1	182	234	2	59
1.1.12-1	182	235	2	60
1.1.13-1	182	236	2	61
1.1.14-1	182	237	2	62
1.1.15-1	182	238	2	63
1.1.16-1	182	239	2	64
1.1.17-1	182	240	2	65
1.1.18-1	182	241	2	66
1.1.19-1	182	242	2	67
1.1.20-1	182	243	2	68
1.1.21-1	182	244	2	69
1.1.22-1	182	245	2	70
1.1.23-1	182	246	2	71
1.1.24-1	182	247	2	72
1.1.25-1	182	248	2	73
1.1.26-1	182	249	2	74

Tabla 13. SEQ ID NOs de VH, VL, cadenas pesadas (HC) y cadenas ligeras (LC) de anticuerpos anti-gp120				
Nombre del Anticuerpo	VH	VL	HC	LC
1.1.27-1	182	250	2	75
1.1.28-1	182	251	2	76
1.1.29-1	182	252	2	77
1.1.30-1	182	253	2	78
1.12.15-1	210	238	31	63
1.13.15-1	211	238	32	63
1.14.15-1	212	238	33	63
1.12.17-1	210	240	31	65
1.13.17-1	211	240	32	65
1.14.17-1	212	240	33	65
1.31.1-1	213	223	34	49
1.32.1-1	214	223	35	49
1.33.1-1	215	223	36	49
1.34.1-1	216	223	37	49
1.35.1-1	217	223	38	49
1.36.1-1	218	223	39	49
1.1.31-1	182	254	2	79
1.31.31-1	213	254	34	79
1.32.31-1	214	254	35	79
1.33.31-1	215	254	36	79
1.34.31-1	216	254	37	79
1.35.31-1	217	254	38	79
1.36.31-1	218	254	39	79
1.1.32-1	182	255	2	80
1.31.32-1	213	255	34	80
1.32.32-1	214	255	35	80
1.33.32-1	215	255	36	80
1.34.32-1	216	255	37	80

Tabla 13. SEQ ID NOs de VH, VL, cadenas pesadas (HC) y cadenas ligeras (LC) de anticuerpos anti-gp120				
Nombre del Anticuerpo	VH	VL	HC	LC
1.35.32-1	217	255	38	80
1.36.32-1	218	255	39	80
1.1.33-1	182	256	2	81
1.31.33-1	213	256	34	81
1.32.33-1	214	256	35	81
1.33.33-1	215	256	36	81
1.34.33-1	216	256	37	81
1.35.33-1	217	256	38	81
1.36.33-1	218	256	39	81
1.1.34-1	182	257	2	82
1.31.34-1	213	257	34	82
1.32.34-1	214	257	35	82
1.33.34-1	215	257	36	82
1.34.34-1	216	257	37	82
1.35.34-1	217	257	38	82
1.36.34-1	218	257	39	82
1.1.35-1	182	258	2	83
1.31.35-1	213	258	34	83
1.32.35-1	214	258	35	83
1.33.35-1	215	258	36	83
1.34.35-1	216	258	37	83
1.35.35-1	217	258	38	83
1.36.35-1	218	258	39	83
1.1.36-1	182	259	2	84
1.31.36-1	213	259	34	84
1.32.36-1	214	259	35	84
1.33.36-1	215	259	36	84
1.34.36-1	216	259	37	84

Tabla 13. SEQ ID NOs de VH, VL, cadenas pesadas (HC) y cadenas ligeras (LC) de anticuerpos anti-gp120				
Nombre del Anticuerpo	VH	VL	HC	LC
1.35.36-1	217	259	38	84
1.36.36-1	218	259	39	84
1.1.37-1	182	260	2	85
1.1.38-1	182	261	2	86
1.1.39-1	182	262	2	87
1.1.40-1	182	263	2	88
1.1.41-1	182	264	2	89
1.1.42-1	182	265	2	90
1.1.43-1	182	266	2	91
1.1.44-1	182	267	2	92
1.1.45-1	182	268	2	93
1.1.46-1	182	269	2	94
1.1.47-1	182	270	2	95
1.1.48-1	182	271	2	96
1.1.49-1	182	272	2	97
1.37.51-1	219	273	40	98
1.8.52-1	191	274	12	99
1.1.54-1	182	275	2	100
A-2	182	223	41	49
B-1	220	276	42	101
2.1.2-1	220	277	42	102
1.1.64-1	182	278	2	103
1.1.67-1	182	279	2	104
1.1.72-1	182	280	2	105
1.1.75-1	182	281	2	106
1.1.78-1	182	282	2	107
A-3	182	223	43	49
A-4	182	223	44	49

Tabla 13. SEQ ID NOs de VH, VL, cadenas pesadas (HC) y cadenas ligeras (LC) de anticuerpos anti-gp120				
Nombre del Anticuerpo	VH	VL	HC	LC
A-5	182	223	45	49
A-6	182	223	46	49
1.41.5-1	221	228	47	53
1.41.81-1	221	283	47	108
1.1.82-1	182	284	2	109
1.41.83-1	221	285	47	110
1.1.84-1	182	286	2	111
1.41.85-1	221	287	47	112
1.41.86-1	221	288	47	113
1.41.87-1	221	289	47	114
1.1.88-1	182	290	2	115
1.41.89-1	221	291	47	116
1.1.90-1	182	292	2	117
1.41.91-1	221	293	47	118
1.41.92-1	221	294	47	119
1.41.93-1	221	295	47	120
1.1.94-1	182	296	2	121
1.41.95-1	221	297	47	122
1.1.96-1	182	298	2	123
1.41.97-1	221	299	47	124
1.41.98-1	221	300	47	125
1.41.99-1	221	301	47	126
1.1.100-1	182	302	2	127
1.41.101-1	221	303	47	128
1.1.102-1	182	304	2	129
1.41.103-1	221	305	47	130
1.1.110-1	182	306	2	131
1.1.111-1	182	307	2	132

Tabla 13. SEQ ID NOs de VH, VL, cadenas pesadas (HC) y cadenas ligeras (LC) de anticuerpos anti-gp120				
Nombre del Anticuerpo	VH	VL	HC	LC
1.1.112-1	182	308	2	133
1.1.113-1	182	309	2	134
2.1.3-1	220	310	42	135
2.1.4-1	220	311	42	136
2.2.1-1	465	276	517	101
2.3.1-1	466	276	518	101
3.1.8-1	182	479	2	531
2.2.8-1	465	479	517	531
2.3.8-1	466	479	518	531
3.1.9-1	182	480	2	532
2.2.9-1	465	480	517	532
2.3.9-1	466	480	518	532
1.1.115-1	182	481	2	533
3.1.10-1	182	482	2	534
2.2.10-1	465	482	517	534
2.3.10-1	466	482	518	534
1.1.116-1	182	483	2	535
3.1.11-1	182	484	2	536
2.2.11-1	465	484	517	536
2.3.11-1	466	484	518	536
1.1.117-1	182	485	2	537
3.1.12-1	182	486	2	538
2.2.12-1	465	486	517	538
2.3.12-1	466	486	518	538
1.1.118-1	182	487	2	539
3.1.13-1	182	488	2	540
2.2.13-1	465	488	517	540
2.3.13-1	466	488	518	540

Tabla 13. SEQ ID NOs de VH, VL, cadenas pesadas (HC) y cadenas ligeras (LC) de anticuerpos anti-gp120				
Nombre del Anticuerpo	VH	VL	HC	LC
3.1.14-1	182	489	2	541
2.2.14-1	465	489	517	541
2.3.14-1	466	489	518	541
3.1.5-1	182	491	2	542
2.2.5-1	465	491	517	542
2.3.5-1	466	491	518	542
3.1.15-1	182	492	2	543
2.2.15-1	465	492	517	543
2.3.15-1	466	492	518	543
1.1.119-1	182	493	2	544
3.1.7-1	182	494	2	545
2.2.7-1	465	494	517	545
2.3.7-1	466	494	518	545
3.1.2-1	182	277	2	102
2.2.2-1	465	277	517	102
2.3.2-1	466	277	518	102
3.1.16-1	182	495	2	546
2.2.16-1	465	495	517	546
2.3.16-1	466	495	518	546
3.1.17-1	182	496	2	547
2.2.17-1	465	496	517	547
2.3.17-1	466	496	518	547
3.1.18-1	182	497	2	548
2.2.18-1	465	497	517	548
2.3.18-1	466	497	518	548
1.1.120-1	182	498	2	549
3.1.19-1	182	499	2	550
2.2.19-1	465	499	517	550

Tabla 13. SEQ ID NOs de VH, VL, cadenas pesadas (HC) y cadenas ligeras (LC) de anticuerpos anti-gp120				
Nombre del Anticuerpo	VH	VL	HC	LC
2.3.19-1	466	499	518	550
1.1.121-1	182	500	2	551
3.1.20-1	182	501	2	552
2.2.20-1	465	501	517	552
2.3.20-1	466	501	518	552
1.1.122-1	182	502	2	553
1.1.123-1	182	503	2	554
1.1.124-1	182	504	2	555
1.1.125-1	182	505	2	556
1.1.126-1	182	506	2	557
1.1.127-1	182	507	2	558
1.1.128-1	182	508	2	559
1.1.129-1	182	509	2	560
1.1.130-1	182	510	2	561
1.1.131-1	182	511	2	562
1.1.132-1	182	512	2	563
1.1.133-1	182	513	2	564
1.1.134-1	182	514	2	565
1.1.135-1	182	515	2	566
1.1.138-1	182	569	2	568
1.42.1-1	467	223	519	49
1.43.1-1	468	223	520	49
1.44.1-1	469	223	521	49
1.45.1-1	470	223	522	49
1.46.1-1	471	223	523	49
1.47.1-1	472	223	524	49
1.49.1-1	474	223	526	49
1.50.1-1	475	223	527	49

Tabla 13. SEQ ID NOs de VH, VL, cadenas pesadas (HC) y cadenas ligeras (LC) de anticuerpos anti-gp120				
Nombre del Anticuerpo	VH	VL	HC	LC
1.51.1-1	476	223	528	49
1.1.104-1	182	516	2	567
3-1	182	276	2	101
1.52.1-1	477	223	529	49
1.52.64-1	477	278	529	103
1.52.90	477	292	529	117
2.4.1-1	478	276	530	101

Ejemplo 3: Análisis de espectrometría de masas

[0291] El anticuerpo A-1 se expresó de forma transitoria en células ExpiCHO y la proteína A se purificó utilizando métodos estándar. La muestra se desnaturalizó y se redujo utilizando clorhidrato de guanidina 4 M y DTT 50 mM (concentraciones finales) y calentando durante 20 minutos a 60°C. La muestra se desalificó en línea y las cadenas pesada y ligera reducidas se separaron en una columna de cromatografía de fase reversa BEH C4 antes de la infusión en la fuente de un espectrómetro de masas híbrido de tiempo de vuelo Waters Synapt G2Si. Los paquetes de picos de proteínas con carga múltiple se deconvolvieron utilizando el algoritmo de deconvolución de Máxima Entropía. Los resultados muestran que la cadena ligera del anticuerpo A estaba glicosilada. El espectro de masas de la cadena ligera observado revela la presencia de una modificación de G0-glicano con una heterogeneidad de masa adicional asociada al glicano. Esta observación es consistente con la presencia de un motivo de glicosilación consenso N72 en el dominio VL del anticuerpo A (NLT), y con las estructuras cristalinas previas del anticuerpo A que muestran glicosilación en esta posición (Zhou et al., *Immunity*, 39: 245-258 (2013); Klein et al., *Cell*, 153: 126-138 (2013)).

Ejemplo 4: Pérdida de potencia inducida por el estrés acelerado

[0292] Para identificar las responsabilidades químicas, se realizó un estudio de estabilidad térmica acelerada (panel de estrés) para A-1. El anticuerpo se sometió a estrés a pH 5,9 a 25°C y 37°C (formulación como estrés) y a pH 7,4 a 37°C (estrés similar a fisiológico simulado). Las muestras se extrajeron y se congelaron a T0, además de 2, 4 y 6

semanas. Se examinaron muestras seleccionadas para detectar la pérdida de potencia inducida por el estrés antes de la implementación de otros métodos. El ensayo de potencia empleado para las muestras A-1 estresadas fue un ensayo indicador de ADCC que utiliza una célula informadora que expresa luciferasa cuando los receptores FcγRIIIa en su superficie celular están atados a través de los dominios Fc y Fab de un mAb funcional a una célula diana. La célula diana en el ensayo expresa la glucoproteína Env del VIH a la que se une el Fab A-1. La luciferasa estequiométricamente convierte el sustrato luminiscente en exceso produciendo la luz medida en el ensayo. Las curvas de respuesta son indicativas de la potencia del anticuerpo.

[0293] Como se muestra en la Figura 1, las pérdidas de potencia más significativas para A-1 se produjeron en las condiciones de pH 5,9. A continuación, realizamos un mapeo de péptidos en el panel de estrés para identificar la modificación química inducida por el estrés que conduce a la pérdida de actividad a pH 5,9. Además, realizamos mapas de péptidos en las muestras sometidas a estrés de pH 7,4 para identificar modificaciones que podrían ocurrir en condiciones fisiológicas similares.

[0294] Las muestras del panel de estrés del anticuerpo A-1 fueron desnaturalizadas, reducidas y alquiladas con yodoacetamida antes de la digestión con la endoproteinasa Lys-C. Las digestiones de proteínas se analizaron posteriormente mediante LC-MS/MS de fase inversa en un espectrómetro de masas Thermo Q-Exactive HF. Los mapas de péptidos se analizaron utilizando los programas Thermo Pepfinder y Xcalibur, mientras que las listas de iones se analizaron en Microsoft Excel. Debido a que los datos de nuestro reportero de ADCC sugirieron las pérdidas de potencia más significativas en las condiciones de pH 5,9, buscamos en las listas de iones las modificaciones que ocurrieron con el tiempo, pero que eran exclusivas de las condiciones de pH 5,9. La modificación dependiente del tiempo, más significativa, inducida por el estrés y exclusiva de las condiciones de pH 5,9 fue la oxidación del triptófano 76 en la cadena pesada del mAb observada en el péptido T₅₅GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLK₈₈ (T55-K88) (SEQ ID NO: 630) como adiciones de oxígeno (+15,95 Da) y conversión adicional a quinurenina (+3,99 Da). Para la cuantificación relativa de estas conversiones, se sumaron las intensidades de los picos de las salidas de la lista de iones de Pepfinder para las dos variantes oxidadas y luego se compararon con la suma de todas las intensidades de picos de péptidos T55-K88 modificados y no modificados. Las salidas de péptidos oxidados sumadas resultantes para las diversas condiciones de estrés se presentan en la Figura 2. Fue sobre la base de estos

estudios que identificamos la oxidación de W74a (Kabat, inserción de FR3) como un riesgo potencial para la estabilidad farmacéutica del anticuerpo A-1.

[0295] Además de la oxidación significativa en la cadena pesada W74a observada en condiciones de pH 5,9, se observó aproximadamente un 8-9% de desamidación en la posición de la cadena ligera N26 en las construcciones en T0 y se incrementó aún más a condiciones de incubación de pH 7,4. El porcentaje de desamidación reportado refleja la combinación de asparagina desamidada al ácido aspártico (+0,98 Da), ácido isoaspártico (+0,98) y aspartil succinimida (-17,03 Da) y se observaron en el péptido de cadena ligera D₁IQMTQSPSSLSASVGDVTITCQANGYLNWYQRRGK₃₈ (SEQ ID NO: 631). Los resultados se muestran en la Figura 3.

[0296] Aunque es parte del marco del anticuerpo, el residuo de la cadena pesada, W74a se encuentra dentro de un bucle de inserción del marco que forma parte del parátipo del anticuerpo y, por lo tanto, contacta directamente con la gp120 del VIH (Lee et al. 2017. *Immunity* 46: 690-702). El residuo de la cadena ligera N26 es parte de un motivo de riesgo de desamidación de NG en CDR1 que se forma por una eliminación inusual de la línea germinal en el anticuerpo A-1. Como W74a, N26 forma parte del parátipo y se prevé que haga contacto con elementos de VIH gp120. Basándonos en los modelos estructurales disponibles, diseñamos a continuación un panel de 15 mutantes diseñados para eliminar el sitio de oxidación W74a y el motivo de desamidación N26. Las mutaciones se seleccionaron en ensayos de neutralización del VIH (*ver* Ejemplo 10) para identificar una variante que eliminó W74a, pero tuvo un impacto mínimo en la potencia de neutralización o la amplitud del anticuerpo A-1.

Ejemplo 5: Mapeo de epítomos de células T

[0297] Para evaluar la inmunogenicidad e identificar epítomos de células T inmunodominantes, se usó el Ensayo de mapeo de epítomos de células T antitope Epi-Screen para evaluar péptidos superpuestos de 15-mero que cubren la secuencia completa de anticuerpo A LC y HC Fv. La respuesta del donante de fondo (n = 50 donantes) del ensayo fue del 8%, y las respuestas >10% se considerarán positivas en este ensayo. Los resultados del mapeo del epítomo de células T en el anticuerpo A HC y LC identificaron un solo péptido, GDTVITITCQANGYLN (SEQ ID NO: 320), que contiene un supuesto epítomo de células T, con una tasa de respuesta del donante del 18% en la cadena ligera del anticuerpo A.

[0298] La predicción computacional del núcleo 9-mero utilizando el algoritmo antitope iTope identificó VTITCQANG (SEQ ID NO: 321) como el potencial núcleo 9-mero del enlace MHCII dentro del péptido, siendo el residuo V19 la posición de anclaje P1. El C-terminal de este epítipo se superpone con los residuos de la línea no germinal en la CDR L1 que se sabe que entran en contacto con el antígeno gp120 como se observa en las estructuras del cocrystal. Para evitar interrumpir la unión del antígeno a través de la reversión de la línea germinal de CDR L1, este epítipo se eliminó introduciendo la mutación LC V19A en la posición de anclaje P1.

Ejemplo 6: Caracterización del anticuerpo

[0299] Se utilizaron las mutagénesis de barrido y combinatoria para generar anticuerpos adicionales para evaluar el impacto biofísico y funcional de las reversiones de la línea germinal y la eliminación de glicano en el anticuerpo A. Se realizaron ensayos ELISA de punto único a la concentración EC_{50} para el anticuerpo A-1 para cada uno de tres Antígenos gp120 de VIH en formato de 384 pocillos y normalizados a controles de placa. Los ensayos de DSF se realizaron en paralelo para evaluar el impacto de las mutaciones en la temperatura de fusión Fab (T_m). Los resultados se muestran en la Tabla 14.

[0300] Tabla 14. Caracterización de anticuerpos por ELISA y DSF.

Anticuerpo	ELISA gp120 Bal (A ₄₅₀)	ELISA gp120 SHIV SF162 P3 (A ₄₅₀)	ELISA gp120 CAAN (A ₄₅₀)	ELISA BSA (A ₄₅₀)	DSF Fab T_m (°C)
A-1	0,91	0,94	1,06	0,06	79,69
1.2.2-1	0,91	0,97	0,80	0,06	79,65
1.2.1-1	0,93	1,02	1,01	0,07	79,35
1.3.1-1	0,97	1,13	0,94	0,06	77,85
1.4.1-1	1,04	1,19	0,96	0,06	78,90
1.5.1-1	0,92	1,15	1,07	0,06	82,02
1.6.1-1	0,95	1,10	0,90	0,06	78,27
1.7.1-1	0,98	1,08	1,04	0,06	79,56
1.8.1-1	0,86	0,94	0,90	0,06	78,77

Anticuerpo	ELISA gp120 Bal (A₄₅₀)	ELISA gp120 SHIV SF162 P3 (A₄₅₀)	ELISA gp120 CAAN (A₄₅₀)	ELISA BSA (A₄₅₀)	DSF Fab T_m (°C)
1.9.1-1	1,08	1,23	0,98	0,06	82,40
1.10.1-1	0,95	1,03	0,94	0,06	78,23
1.11.1-1	0,93	0,57	0,75	0,09	71,14
1.15.1-1	0,87	1,24	1,38	0,06	71,14
1.16.1-1	0,92	0,90	0,87	0,07	72,77
1.17.1-1	0,84	0,31	0,70	0,06	71,27
1.18.1-1	0,97	1,36	1,18	0,07	71,39
1.19.1-1	0,85	0,96	0,93	0,06	80,03
1.20.1-1	0,89	0,91	0,80	0,06	77,78
1.21.1-1	0,87	0,82	0,77	0,07	78,28
1.22.1-1	1,03	0,78	0,87	0,06	77,15
1v2-1	1,03	1,29	1,00	0,08	79,28
1.24.1-1	0,98	1,09	0,90	0,06	75,02
1.25.1-1	1,07	1,03	1,16	0,06	77,16
1.26.1-1	0,81	0,94	1,00	0,06	78,54
1.27.1-1	0,86	0,86	0,86	0,07	75,28
1.28.1-1	1,05	0,99	0,99	0,06	76,03
1.29.1-1	1,03	0,98	1,08	0,06	80,04
1.30.1-1	0,81	1,03	1,05	0,06	79,17
1.1.2-1	0,95	1,01	0,93	0,06	78,54
1.1.3-1	0,97	0,97	1,00	0,07	79,29
1.1.4-1	0,96	1,07	1,09	0,06	79,42
1.1.5-1	0,90	0,93	0,90	0,06	78,41
1.1.6-1	0,91	0,41	0,46	0,07	78,92
1.1.7-1	0,95	1,02	1,00	0,06	78,89

Anticuerpo	ELISA gp120 Bal (A₄₅₀)	ELISA gp120 SHIV SF162 P3 (A₄₅₀)	ELISA gp120 CAAN (A₄₅₀)	ELISA BSA (A₄₅₀)	DSF Fab T_m (°C)
1.1.8-1	1,01	0,37	0,50	0,06	79,40
1.1.9-1	0,98	1,09	0,93	0,07	77,81
1.1.10-1	0,94	1,02	1,10	0,06	78,89
1.1.11-1	0,92	0,93	1,03	0,06	78,64
1.1.12-1	1,05	1,13	1,02	0,06	78,52
1.1.13-1	0,94	0,97	1,11	0,06	78,77
1.1.14-1	Bajo rendimiento/sin expresión				
1.1.15-1	0,93	0,79	0,79	0,06	79,02
1.1.16-1	1,06	1,05	0,99	0,06	80,77
1.1.17-1	1,02	1,07	0,90	0,06	85,20
1.1.18-1	0,92	0,94	0,92	0,06	80,66
1.1.19-1	1,03	1,12	1,05	0,06	80,36
1.1.20-1	0,94	1,01	0,95	0,07	77,90
1.1.21-1	0,98	1,03	0,99	0,06	81,78
1.1.22-1	0,88	1,04	1,02	0,06	80,53
1.1.23-1	0,90	1,07	0,95	0,06	81,66
1.1.24-1	0,88	0,97	0,98	0,06	80,15
1.1.25-1	0,90	1,01	0,92	0,07	78,65
1.1.26-1	0,96	1,09	1,07	0,06	79,03
1.1.27-1	0,97	1,10	0,99	0,06	77,78
1.1.28-1	0,98	1,09	0,93	0,06	77,65
1.1.29-1	0,91	0,90	1,01	0,06	79,17
1.1.30-1	0,90	0,98	0,86	0,06	80,67
1.12.15-1	0,69	0,53	0,63	0,06	78,41

Anticuerpo	ELISA gp120 Bal (A₄₅₀)	ELISA gp120 SHIV SF162 P3 (A₄₅₀)	ELISA gp120 CAAN (A₄₅₀)	ELISA BSA (A₄₅₀)	DSF Fab T_m (°C)
1.13.15-1	0,70	0,52	0,60	0,06	76,41
1.14.15-1	Bajo rendimiento/sin expresión				
1.12.17-1	0,90	0,75	0,84	0,06	82,67
1.13.17-1	1,02	0,69	0,78	0,06	79,04
1.14.17-1	0,89	0,24	0,43	0,10	73,15
1.31.1-1	0,82	0,87	0,92	0,06	79,67
1.32.1-1	0,93	0,91	0,83	0,06	75,03
1.33.1-1	0,88	0,96	0,98	0,06	83,28
1.34.1-1	0,83	0,79	0,90	0,07	79,15
1.35.1-1	0,84	0,80	0,87	0,07	75,77
1.36.1-1	1,13	0,59	0,75	0,18	69,63
1.1.31-1	0,87	0,87	0,96	0,06	78,64
1.31.31-1	0,98	0,97	1,02	0,07	79,15
1.32.31-1	0,95	0,66	0,90	0,07	75,01
1.33.31-1	0,92	0,89	1,18	0,07	82,44
1.34.31-1	0,91	0,77	0,92	0,06	78,64
1.35.31-1	1,05	0,68	0,99	0,07	75,39
1.36.31-1	Bajo rendimiento/sin expresión				
1.1.32-1	0,93	0,89	1,04	0,06	81,07
1.31.32-1	0,98	0,91	1,04	0,06	81,40
1.32.32-1	0,89	0,70	0,90	0,08	77,52
1.33.32-1	0,98	0,98	1,13	0,07	85,42
1.34.32-1	0,93	0,69	0,97	0,06	81,78
1.35.32-1	0,96	0,58	1,01	0,06	77,27
1.36.32-1	0,96	0,18	0,50	0,07	71,26

Anticuerpo	ELISA gp120 Bal (A₄₅₀)	ELISA gp120 SHIV SF162 P3 (A₄₅₀)	ELISA gp120 CAAN (A₄₅₀)	ELISA BSA (A₄₅₀)	DSF Fab T_m (°C)
1.1.33-1	0,87	0,84	0,94	0,07	78,40
1.31.33-1	0,89	0,74	0,86	0,06	78,27
1.32.33-1	0,93	0,71	0,68	0,06	74,27
1.33.33-1	1,09	0,97	1,06	0,07	81,78
1.34.33-1	1,10	0,82	1,04	0,06	77,15
1.35.33-1	0,90	0,65	0,91	0,06	74,64
1.36.33-1	Bajo rendimiento/sin expresión				
1.1.34-1	0,90	0,83	0,96	0,06	79,02
1.31.34-1	0,76	0,82	0,86	0,06	79,27
1.32.34-1	0,81	0,71	0,86	0,06	77,15
1.33.34-1	0,95	0,82	0,95	0,06	82,66
1.34.34-1	0,89	0,70	0,88	0,06	80,03
1.35.34-1	1,00	0,58	0,85	0,06	77,27
1.36.34-1	1,01	0,15	0,43	0,07	71,01
1.1.35-1	0,96	0,72	0,75	0,08	77,65
1.31.35-1	0,90	0,61	0,77	0,06	78,14
1.32.35-1	0,89	0,50	0,59	0,06	74,46
1.33.35-1	1,03	0,71	0,81	0,07	82,03
1.34.35-1	0,94	0,56	0,77	0,06	78,02
1.35.35-1	0,88	0,42	0,67	0,06	74,51
1.36.35-1	0,89	0,16	0,36	0,06	66,88
1.1.36-1	0,93	0,72	0,88	0,06	79,02
1.31.36-1	1,06	0,93	0,90	0,06	79,40
1.32.36-1	0,92	0,62	0,64	0,06	75,51
1.33.36-1	0,94	0,88	0,82	0,06	83,15

Anticuerpo	ELISA gp120 Bal (A ₄₅₀)	ELISA gp120 SHIV SF162 P3 (A ₄₅₀)	ELISA gp120 CAAN (A ₄₅₀)	ELISA BSA (A ₄₅₀)	DSF Fab T _m (°C)
1.34.36-1	0,94	0,77	0,71	0,07	77,69
1.35.36-1	0,85	0,56	0,67	0,06	75,39
1.36.36-1	1,12	0,14	0,34	0,06	68,38

[0301] Los resultados indicaron que algunas reversiones de la línea germinal y modificaciones combinatorias afectaron la unión a gp120 y/o la estabilidad térmica de Fv. Sobre la base de estos datos, se realizaron múltiples rondas de ingeniería. La mutación V19A (que puede eliminar el epítipo de células T predicho como se muestra arriba) y las mutaciones realizadas en la posición de la cadena ligera N72 (numeración de Kabat) (que puede eliminar el glicano Fv unido a N72) se combinaron con otras mutaciones para identificar un anticuerpo con propiedades funcionales y biofísicas mejoradas. Los anticuerpos resultantes se caracterizaron por análisis de títulos de expresión, análisis de poliespecificidad y/o ensayos de neutralización del VIH.

Ejemplo 7: Análisis del Título de Expresión de Anticuerpos sin el Motivo de Glicosilación

[0302] Cuando se expresaron y purificaron proteínas para la campaña de cribado ELISA y DSF, se observó un título de expresión reducido para anticuerpos que carecían del motivo de glicosilación. Se generaron otras mutaciones para identificar anticuerpos con expresión de proteína mejorada.

[0303] Los anticuerpos se expresaron en células Expi293F™ utilizando el sistema Expifectamine™ 293 siguiendo el protocolo del fabricante (ThermoFisher Scientific, MA). La transfección se llevó a cabo en una escala de 30 ml en 50 ml de SeptaVent™ (Optimum Processing, CA). Brevemente, se utilizaron 30 µg de cadenas pesadas y ligeras (proporción de HC: LC de 2: 3) por transfección. El ADN diluido en OptiMEM se añadió al reactivo de Expifectamine™ 293 diluido para permitir la formación de complejos. Después de 20 minutos de incubación a temperatura ambiente, el complejo de ADN reactivo se añadió a 28 ml de células sembradas a 2,5 millones/mL. El cultivo se incubó a 37°C en 8% de CO₂ con agitación a 250 rpm durante cuatro días. El sobrenadante

clarificado se recogió mediante centrifugación a 500x g durante 15 minutos. Los anticuerpos se purificaron mediante el manipulador Hamilton STAR Liquid (Hamilton, NV) utilizando Phytips (PhyNexus, CA) preempaquetado con 160 µl de resina MaSelectSuRe (GE Healthcare, NJ). Cada uno de los 30 ml de volumen transfectado se purificó utilizando 3 Phytips. Después de la captura del anticuerpo, la resina se lavó una vez con PBS antes de la elución con 100 mM de acetato de sodio a pH 3,5. La muestra eluida se neutralizó con 1/10 de volumen de Tris 1M pH8,0. Las muestras se almacenaron a 4°C durante la noche. La placa de elución se centrifugó a 1000x g durante 10 minutos para eliminar el precipitado, si lo hubiera. La concentración de la elución clarificada se determinó midiendo su absorbancia a A280. El título de cada uno de los anticuerpos se expresa de la siguiente manera (mg/L): [concentración (mg/mL) x volumen de elución (mL) * 1000]/ 30 mL. Las mutaciones en el sitio de glicosilación y el título de expresión se resumen en la Tabla 15.

[0304] Tabla 15. Mutaciones en el sitio de glicosilación y título de expresión

Anticuerpo	Título (mg/L)
A-1	243
1.1.10-1	148
1.1.37-1	104
1.1.38-1	113
1.1.39-1	93
1.1.40-1	133
1.1.41-1	104
1.1.42-1	158
1.1.43-1	124
1.1.44-1	70
1.1.45-1	77
1.1.46-1	136

Anticuerpo	Título (mg/L)
1.1.47-1	45
1.1.48-1	65
1.1.49-1	27

[0305] Los resultados en la Tabla 15 muestran que todos los anticuerpos que carecen del motivo de consenso de glicosilación "NLT" mostraron un título de expresión reducido. Esto sugiere que la eliminación del glicano unido a N72 puede tener un efecto negativo en la expresión de proteínas. Los resultados también muestran que la reversión de la línea germinal L73F reduce sistemáticamente el título de expresión. Entre las mutaciones probadas, N72H, N72T y T74K tuvieron el título de expresión más alto y se llevaron a cabo para un análisis adicional.

Ejemplo 8: Exhibición en mamíferos

[0306] Para identificar mutaciones que eliminan el glicano Fab mientras mantienen la unión al Env del VIH, mejoran el título de expresión y/o reducen la poliespecificidad, se diseñó y construyó una biblioteca combinatoria de mutaciones de cadena ligera utilizando un conjunto de trimer oligoes (GenScript) variados en 6 sitios, incluidos R65, W67, E70, N72, L73 y T74. La biblioteca de cadenas ligeras sintetizada que alberga ~ 18,000 anticuerpos se subclonó en un vector pcDNA5/FRT modificado (Invitrogen), que contiene el Anticuerpo A de cadena pesada fusionada con un dominio transmembrana de PDGFR humano en el C-terminal.

[0307] Para mostrar los anticuerpos en células transfectadas de manera estable, el vector de expresión construido se cotransfectó con pOG44 a células Flp-In-CHO siguiendo las instrucciones del fabricante (R758-07, Invitrogen). Las células transfectadas se seleccionaron y luego se mantuvieron en medios de cultivo suplementados con higromicina. La visualización de anticuerpos y la unión a Env de VIH se analizaron mediante FACS después de la tinción de anti-IgG humana (específica de Fcγ) y HIV BG505.SOSSIP (*J. Virol.*, 89 (10): 5318-29 (2015)). Las células recogidas después de la clasificación por FACS se expandieron para la extracción de ADN y el posterior análisis de secuenciación por PCR para identificar las mutaciones recuperadas. Se seleccionaron

más de cien clones para la secuenciación antes y después de la clasificación FACS. Las secuencias recuperadas de dos rondas consecutivas de clasificaciones FACS se examinaron a continuación.

[0308] Los resultados mostraron que los anticuerpos con una secuencia de TRRGQQYNLT (SEQ ID NO: 332), RRWGQNYNFT (SEQ ID NO: 333), TRRGQDYIFS (SEQ ID NO: 334), RRRGQDYILA (SEQ ID NO: 335), RRRGQNYTFT (SEQ ID NO: 336), RFRGQDYILT (SEQ ID NO: 337), TRFGQNYSLQ (SEQ ID NO: 338), o TRRGQNYTLA (SEQ ID NO: 339), TRRGQQYTLP (SEQ ID NO: 340), TRRGQDYILA (SEQ ID NO: 341), o SRFGQKYQLS (SEQ ID NO: 342) en la región LC FR3 tenían niveles de expresión deseables y retienen la afinidad de unión al VIH BG505.SOSSIP. Las mutaciones en las SEQ ID NO: 334, SEQ ID NO: 337 y SEQ ID NO: 342 se incorporaron en los anticuerpos. 1.1.110-1, 1.1.111-1, 1.1.113-1, 2.1.3-1, 2.1.4-1 y 1.1.112-1.

Ejemplo 9: Evaluación de poliespecificidad

[0309] La poliespecificidad de los anticuerpos terapéuticos puede afectar negativamente a las propiedades farmacocinéticas y presentar posibles preocupaciones de seguridad. Se ha demostrado que el anticuerpo A era polirreactivo al ADN de doble cadena y al lipopolisacárido en un ensayo ELISA de panel de cuatro antígenos (*Science*, 333 (6049): 1633-1637 (2011)). El riesgo de poliespecificidad de los anticuerpos evaluados en el presente documento se probó en múltiples ensayos que incluyen anticuerpos antinucleares (*Genes Immun.*, 13 (5): 399–410 (2012)), anti-cardiolipina (*Hum Antibodies*, 14 (3-4): 59–67 (2005)), ELISA de partículas anti-baculovíricas (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 114 (5): 944-949 (2017)), y ensayos de unión de células HEK-293 y HEp2 basados en FACS (*J. Virol.*, 88 (21): 12669-82 (2014)). Para comparar la poliespecificidad, el anticuerpo C y el anticuerpo D, se utilizaron dos bNAbs poliespecíficos (*J. Virol.*, 88 (21): 12669-82 (2014)), como controles positivos; y una muestra clínica de Rituximab (Myoderm Medical Supply) se usó como punto de referencia para el bajo riesgo de poliespecificidad. Los artículos probados se diluyeron a 1 μ M en ensayos ELISA, y los valores de OD450 se normalizaron para control (sin anticuerpo) para calcular el cambio en el pliegue. En los ensayos de unión celular, las células HEK293 o HEp2 se permeabilizaron y luego se incubaron con artículos de prueba diluidos en serie. Las muestras teñidas se analizaron con FACS y la MFI (intensidad media de fluorescencia) se normalizó para que el anticuerpo secundario anti-IgG-Fcy humano tiñera el control. Las señales de unión relativas se

representaron gráficamente frente a las concentraciones de anticuerpos y se ajustaron a una curva de respuesta no lineal. La unión celular no específica de cada anticuerpo probado se representó por la unión de AUC (área bajo la curva, por sus siglas en inglés).

[0310] Tres mutantes individuales con el glicano N72 eliminado (mediante mutagénesis puntual) muestran el título de expresión más alto (Tabla 5). Con el fin de evaluar sus contribuciones a la poliespecificidad A-1, los mutantes se probaron en ensayos ELISA de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-cardiolipina como se describió anteriormente. Los resultados de dos ensayos independientes se muestran en la Tabla 16. Estos resultados sugieren que la eliminación del glicano N72 puede conducir a aumentos en la poliespecificidad. Entre las mutaciones probadas, las mutaciones N72T y N72H muestran las puntuaciones de poliespecificidad más bajas.

[0311] Tabla 16: Evaluación de Poliespecificidad

mAb (1 μ M)	ANA (OD ₄₅₀ Normalizado)		Anti-Cardiolipina (OD ₄₅₀ Normalizado)	
C	24,5	26,5	15,6	17,2
A-1	2,3	2,6	1,6	1,5
1.1.10-1	8,3	8,2	2,5	2,2
1.1.42-1	4,0	3,7	2,3	2,0
1.1.46-1	11,8	10,1	4,4	3,7
Rituximab	1,5		1,3	

[0312] Los anticuerpos con N72T, V19A y otras mutaciones seleccionadas con base en el análisis funcional presentado en la Tabla 14 y la Tabla 23 se probaron en ANA y ensayos ELISA anti-cardiolipina para la evaluación de poliespecificidad. Los resultados de estos análisis se muestran en la Tabla 17.

[0313] Tabla 17. Evaluación de poliespecificidad de anticuerpos con mutación N72T

mAb (1 μ M)	ANA (OD ₄₅₀ Normalizado)	Anti-Cardiolipina (OD ₄₅₀ Normalizado)
A	1,9	1,2
A-1	2,7	1,4

mAb (1 μM)	ANA (OD₄₅₀ Normalizado)	Anti-Cardiolipina (OD₄₅₀ Normalizado)
1.1.10-1	5,7	1,7
1.33.32-1	4,9	7,7
1.1.54-1	3,0	1,6
1.37.51-1	4,0	6,2
1.8.52-1	5,6	1,7
C	22,5	4,4
D-1	14,6	7,7
Rituximab	1,3	1,0

[0314] Los resultados en la Tabla 17 muestran que todos los anticuerpos que carecen del glicano N72 mostraron una poliespecificidad incrementada en comparación con el anticuerpo A-1. El anticuerpo 1.1.54, que contiene la mutación N72T y V19A, exhibió una poliespecificidad reducida en comparación con el anticuerpo 1.1.10, que contenía la mutación N72T sola. Esto sugiere que la mutación V19A, que se introdujo para eliminar un epítipo de células T, puede tener beneficios inesperados en la reducción de la poliespecificidad de los anticuerpos descritos en el presente documento.

[0315] Para identificar anticuerpos con poliespecificidad disminuida, se probó un panel combinatorio de 32 miembros compuesto por 5 conjuntos de mutaciones del anticuerpo A-1 (Tabla 18) en ANA, ELISA anti-cardiolipina y ensayos de unión a HEK293 y HEp2 como se describe anteriormente.

[0316] Tabla 18. Mutaciones utilizadas para generar una biblioteca combinatoria de 32 miembros

Conjunto de mutaciones	mutaciones HC	mutaciones LC
Conjunto 1	Ninguno	V19A
Conjunto 2	Ninguno	N72H
Conjunto 3	Ninguno	V98F, V99G
Conjunto 4	Ninguno	T18R, R65S, N76S, N77S
Conjunto 5	L5V, A10E, T12K, E23K, S105Q, Q108M	R39K, R40P

[0317] Los resultados de los ensayos se resumieron y compararon utilizando las puntuaciones de poliespecificidad (puntuaciones P) que se calcularon como la proporción

de cada anticuerpo analizado con rituximab en cada ensayo (Tabla 19). Los valores de la puntuación P promedio se utilizaron para clasificar el riesgo de poliespecificidad de los anticuerpos probados. Para analizar estadísticamente la contribución de cada mutación en el conjunto de datos combinatorios, se realizaron comparaciones por pares para cada anticuerpo combinatorio en presencia o ausencia de los conjuntos de mutaciones enumerados en la Tabla 19. En el contexto del panel de anticuerpos combinatorios de 32 miembros analizado en el presente documento, se realizaron 16 comparaciones independientes para cada uno de los cinco conjuntos de mutaciones analizados.

[0318] Tabla 19. Puntuaciones de poliespecificidad (puntuación P) de los anticuerpos combinatorios

mAb	ANA		Anti-Cardiolipina		Unión a HEK293		Unión a HEp2	Promedio	Desv. Est.
A-1	2,8	3,2	1,3	1,5	3,7	2,2	3,5	2,6	1
1.1.17-1	1,8	1,8	1,2	1,1	2,5	1,6	2,7	1,8	0,5
1.1.42-1	n/a	4,3	n/a	1,9	6	n/a	5	4,3	1,5
1.1.64-1	2	1,9	1,2	1,1	2,4	1,6	2,5	1,8	0,5
1.1.67-1	2,3	2,5	1,2	1,4	2,8	1,9	2,6	2,1	0,6
1.1.72-1	n/a	4,7	n/a	1,4	4	n/a	3,9	3,5	1,2
1.1.75-1	3,2	3,3	1,7	1,7	3,8	2,3	4,4	2,9	1
1.1.78-1	3,4	3,5	1,8	1,4	2,9	2,6	3,4	2,7	0,8
1.41.5-1	n/a	5	n/a	3,7	7,2	n/a	4,9	5,2	1,3
1.41.81-1	4,3	4,5	2,7	3,4	6,1	2	4,6	3,9	1,3
1.1.82-1	3	2,9	1,2	1,2	3,7	1,6	2,9	2,4	0,9
1.41.83-1	4,2	4,5	4,1	5,3	4,9	2,1	3,9	4,1	0,9
1.1.84-1	2,2	2,4	1,3	1,2	2,3	1,7	2	1,9	0,5
1.41.85-1	3,3	3,5	3,3	3,2	3,7	1,6	3,2	3,1	0,6
1.41.86-1	5,1	6,2	3	3,8	4,1	1,8	4	4	1,3
1.41.87-1	3,3	3,4	3,5	3,7	3,2	1,9	2,9	3,1	0,6
1.1.88-1	1,6	1,8	1,2	1,2	3,7	1,5	2,4	1,9	0,8
1.41.89-1	1,9	1,9	1,9	2,2	6,3	1,7	4,4	2,9	1,6
1.1.90-1	1,5	1,2	1,2	0,9	3,7	1	2,3	1,7	0,9
1.41.91-1	2,9	3,1	3,6	6,2	2,5	2,1	2,9	3,3	1,2
1.41.92-1	n/a	15,7	n/a	11,2	5,8	n/a	5,4	9,5	4,2
1.41.93-1	n/a	9,5	n/a	9,8	5,1	n/a	5,4	7,4	2,2
1.1.94-1	6,2	7,7	4,7	4,9	3,4	3,2	3,3	4,8	1,6
1.41.95-1	10,2	14,8	8,9	9,2	6,5	3,8	5,4	8,4	3,4
1.1.96-1	4,7	6,1	2,4	2,7	2,4	2,8	2,8	3,4	1,3
1.41.97-1	5,4	6,5	5,4	7,3	4,5	3,9	4,1	5,3	1,2
1.41.98-1	5,9	8	4,6	5,9	3,9	3,3	4	5,1	1,5

mAb	ANA		Anti-Cardiolipina		Unión a HEK293		Unión a HEp2	Promedio	Desv. Est.
1.41.99-1	6,4	6,9	6,1	9,2	7,8	3,2	4,6	6,3	1,9
1.1.100-1	4,6	4,2	2	2,1	4,7	1,7	2,7	3,1	1,2
1.41.101-1	5,6	7,2	5,5	6,8	8,7	3,2	4,8	6	1,7
1.1.102-1	3,3	4	1,8	1,7	4,5	2,8	2,6	3	1
1.41.103-1	3,6	4,6	5,9	5,3	6,8	4,4	4	5	1
C	17,6	14,7	3,8	8,3	13,1	8,6	6,9	10,4	4,5
D-1	8,7	10,4	1,9	3,3	7,3	7,1	4	6,1	2,8
Rituximab	1	1	1	1	1	1	1,1	1	0

[0319] Para cada una de las 16 combinaciones por pares, se comparó la puntuación P promedio de los siete ensayos mostrados en la Tabla 19 utilizando una prueba T pareada. Los resultados mostraron un aumento en la poliespecificidad debido a la introducción de la mutación N72H de la cadena ligera, así como debido a la introducción de las mutaciones del conjunto 5. Los resultados mostraron una disminución en la poliespecificidad debido a la introducción de la cadena ligera V19A o las mutaciones V98F+V99G. Una introducción modesta pero no estadísticamente significativa en la poliespecificidad se observó al introducir las mutaciones del Conjunto 4. De acuerdo con este análisis estadístico, el anticuerpo con la puntuación de poliespecificidad promedio más baja fue el Anticuerpo 1.1.90, que incorporó la mutación V19A, las mutaciones V98F+V99G y las mutaciones del conjunto 4.

[0320] Los anticuerpos A-1 y B-1 se compararon a continuación en ensayos de poliespecificidad. Además, los anticuerpos con las siguientes mutaciones se probaron en varias combinaciones: N72T, N72H, V19A, V98F+V99G, las mutaciones del Conjunto 4 o las mutaciones identificadas en la SEQ ID NO: 37. Los anticuerpos se probaron en ELISA de partículas baculovíricas (BVP) y los resultados se resumen en la Tabla 20. Los artículos de prueba se analizaron a una concentración de 1 μ M por duplicado en cada experimento y la puntuación de BVP se calculó como una relación de OD₄₅₀ a ningún fondo de mAb.

[0321] Tabla 20. Puntuación de BVP

mAb	Promedio	D. E	n
A	10,9	1,1	2
A-1	9,4	0,7	6
1.1.10-1	13,9	n/a	1
1.1.42-1	9,7	1,1	2
1.1.111-1	22,1	2,0	4

mAb	Promedio	D. E	n
1.1.113-1	11,9	n/a	1
1.1.90-1	2,5	0,6	2
B-1	2,7	0,9	3
2.1.2-1	47,1	n/a	1
2.1.3-1	8,2	n/a	1
2.1.4-1	7,7	n/a	1
D-1	29,2	9,7	4
C	44,2	10,2	4
Rituximab	4,0	0,5	4

[0322] Los resultados en la Tabla 20 muestran que el Anticuerpo B-1 exhibió una poliespecificidad reducida en comparación con el Anticuerpo A-1. Al igual que el Anticuerpo A, la eliminación del glicano N72 mediante la mutación N72H en el Anticuerpo 1.1.42 o el Anticuerpo 2.1.2 produjo un aumento en la poliespecificidad. La incorporación de las mutaciones descubiertas a través de la exhibición en mamíferos en el Anticuerpo 1.1.111 puede aumentar la poliespecificidad, mientras que la incorporación de las mismas mutaciones en el Anticuerpo 2.1.3 puede reducir la poliespecificidad en comparación con la mutación N72H. Agregar la mutación V19A (por ejemplo, el Anticuerpo 1.1.113 o el Anticuerpo 2.1.4) puede disminuir sistemáticamente la poliespecificidad en ambos casos.

[0323] Se generó un panel adicional de 96 anticuerpos para identificar anticuerpos con una amplitud y potencia de neutralización mejoradas, e idealmente sin el glicano unido a N72. Este panel probó los efectos de las mutaciones del conjunto 1, 3 y 4 (Tabla 18), así como varias mutaciones N72 y mutaciones derivadas de la exhibición en mamíferos en el contexto de dominios variables de anticuerpos derivados del Anticuerpo A o elementos combinados tanto del Anticuerpo A como del Anticuerpo B. La biblioteca también incluyó una campaña de cribado de mutagénesis, en la que cada aminoácido que difiere entre el anticuerpo A y el anticuerpo B se probó individualmente en el contexto del anticuerpo A.

[0324] Tabla 21: Puntuación de BVP

mAb	Puntuación de BVP Normalizado
A-1	5,5
3-1	3,7
2.2.1-1	5,5

mAb	Puntuación de BVP Normalizado
2.3.1-1	3,5
1.1.64-1	7,2
3.1.8-1	3,8
2.2.8-1	13,7
2.3.8-1	10,8
1.1.67-1	5,0
3.1.9-1	8,2
2.2.9-1	15,7
2.3.9-1	9,0
1.1.115-1	15,0
3.1.10-1	6,0
2.2.10-1	25,8
2.3.10-1	13,6
1.1.116-1	27,1
3.1.11-1	14,6
2.2.11-1	34,4
2.3.11-1	19,1
1.1.117-1	18,7
3.1.12-1	15,2
2.2.12-1	35,7
2.3.12-1	24,3
1.1.118-1	13,1
3.1.13-1	19,4
2.2.13-1	15,2
2.3.13-1	12,5
1.1.10-1	10,8
3.1.14-1	12,5
2.2.14-1	26,4
2.3.14-1	6,0
1.1.54-1	8,3
3.1.5-1	7,0
2.2.5-1	13,2
2.3.5-1	6,3
1.1.104-1	7,8
3.1.15-1	8,1
2.2.15-1	25,3
2.3.15-1	12,2
1.1.119-1	12,9
3.1.7-1	8,4
2.2.7-1	15,5
2.3.7-1	9,1
1.1.42-1	7,7

mAb	Puntuación de BVP Normalizado
3.1.2-1	7,4
2.2.2-1	26,0
2.3.2-1	11,3
1.1.75-1	14,6
3.1.16-1	13,4
2.2.16-1	33,9
2.3.16-1	18,0
1.1.78-1	10,4
3.1.17-1	14,4
2.2.17-1	39,6
2.3.17-1	25,6
1.1.102-1	7,4
3.1.18-1	11,9
2.2.18-1	26,5
2.3.18-1	15,4
1.1.120-1	14,2
3.1.19-1	14,1
2.2.19-1	32,1
2.3.19-1	24,4
1.1.121-1	8,4
3.1.20-1	6,7
2.2.20-1	22,7
2.3.20-1	13,2
1.1.122-1	12,5
1.1.123-1	10,0
1.1.124-1	8,9
1.1.125-1	8,6
1.1.126-1	9,8
1.1.127-1	13,9
1.1.128-1	12,0
1.1.129-1	16,8
1.1.130-1	13,8
1.1.131-1	8,3
1.1.111-1	17,1
B-1	7,0
1.1.90-1	7,2
1.1.132-1	12,3
1.1.133-1	12,1
1.1.134-1	7,1
1.1.135-1	11,3
1.42.1-1	13,9
1.43.1-1	12,6

mAb	Puntuación de BVP Normalizado
1.44.1-1	22,2
1.45.1-1	1,8
1.46.1-1	10,0
1.47.1-1	8,8
1.49.1-1	11,9
1.50.1-1	8,0
1.51.1-1	8,1
A-1	8,1

[0325] Los resultados para dos series de producción separadas del Anticuerpo A-1, que se muestran en la primera y la última fila de la Tabla 21, tuvieron puntuaciones de BVP entre 5,5 y 8,1. Los anticuerpos que incorporan mutaciones en N72 tuvieron puntuaciones de BVP sistemáticamente más altas, lo que fue consistente con los resultados anteriores que demuestran que la eliminación del glicano unido a N72 puede conducir a un aumento de la poliespecificidad. Los anticuerpos seleccionados que carecen de N72 e incorporan la cadena ligera o pesada del anticuerpo B (o mutantes derivados de estas cadenas), como los anticuerpos 3.1.10-1, 2.3.14-1, 1.1.54-1, 3.1.5-1, y 2.3.5-1, no mostraron un aumento en las puntuaciones de ELISA de BVP en comparación con el anticuerpo A-1.

[0326] Se produjo un panel adicional de 12 anticuerpos con glicano unido a N72 o que carecen del glicano para evaluar adicionalmente el papel del glicano en la poliespecificidad. Algunos anticuerpos se produjeron tanto en las células Expi293 como en las CHO-S. Las mutaciones que pueden disminuir la poliespecificidad, identificadas en los ensayos anteriores, se incorporaron a este panel. Los resultados de este ensayo se muestran en la Tabla 22. Los anticuerpos que conservan el motivo de glicosilación ligado a N72 de la cadena ligera tenían puntuaciones de BVP relativamente más bajas que los anticuerpos que carecen del motivo de glicosilación ligado a N72.

[0327] Tabla 22: Puntuaciones de BVP. N_> = 3 para cada anticuerpo

Glicano unido a N72	Nombre	Línea celular	Puntuación BVP
Si	A-1	Expi293	2,2
		CHO-S	7,7
	1.1.64-1	Expi293	2,0

		CHO-S	6,6
	1.52.64-1	Expi293	2,4
		CHO-S	2,6
	1.1.90-1	Expi293	1,7
	2.2.101	Expi293	12,8
	2.4.1-1	Expi293	5,2
	2.3.1-1	Expi293	5,3
No	1.1.104-1	ExpiCHO	8,8
	1.1.119-1	ExpiCHO	6,0
	3.1.5-1	ExpiCHO	3,3
		CHO-S	12,0
	2.2.5-1	Expi293	32,5
	2.3.5-1	Expi293	3,6

Ejemplo 10: Ensayo de neutralización del VIH

[0328] Para evaluar la amplitud del reconocimiento de antígenos para anticuerpos, se realizaron ensayos de neutralización del VIH usando una variedad de aislados de virus y clones. La potencia de neutralización del VIH (expresada como IC₅₀ en µg/mL) de los anticuerpos se midió en el ensayo basado en células reporteras CEM-NKr-CCR5-Luc (Trkola et al., (1999), J. Virol., 73 (11): 8966-74) contra un panel de virus de subtipo B competentes para la replicación que incluían aislados y clones amplificados a partir de muestras de plasma del paciente (Programa de reactivos para el SIDA de los NIH) y la tinción adaptada para laboratorio HIV-1 BaL.

[0329] Tabla 23. Potencia de neutralización del VIH

Anticuerpo	<i>Potencia de Neutralización del Virus (µg/mL)</i>			
	CHO77	Bal	92US657	8320
A-1	0,12	0,16	1,31	0,31
1.2.2-1	0,12	0,23	1,38	0,70
1.3.1-1	0,08	0,26	1,84	0,37
1.4.1-1	0,04	0,21	1,35	0,28
1.5.1-1	0,14	0,26	0,85	0,50
1.6.1-1	0,10	0,39	1,32	0,62
1.7.1-1	0,10	0,51	1,10	0,54
1.8.1-1	0,09	0,04	1,88	0,59
1.9.1-1	0,17	0,20	1,39	0,50
1.15.1-1	0,10	0,17	1,42	0,31
1.18.1-1	0,10	0,12	1,78	0,33
1.21.1-1	0,17	0,11	2,51	0,59

Anticuerpo	<i>Potencia de Neutralización del Virus (µg/mL)</i>			
	CHO77	Bal	92US657	8320
1.22.1-1	0,95	>20	11,3	13,2
1v2-1	0,07	0,08	0,88	0,28
1.25.1-1	0,12	0,17	1,46	0,23
1.26.1-1	0,11	0,06	0,93	0,38
1.27.1-1	0,13	0,54	0,56	0,58
1.28.1-1	0,10	0,11	1,63	0,38
1.29.1-1	0,09	0,14	1,33	0,41
1.30.1-1	0,06	0,15	0,93	0,39
1.1.2-1	0,14	0,20	0,62	0,78
1.1.4-1	0,12	0,10	1,44	0,35
1.1.5-1	0,12	0,21	1,93	0,63
1.1.10-1	0,07	0,10	0,60	0,33
1.1.11-1	0,13	0,09	1,17	0,39
1.1.12-1	0,12	0,06	1,64	0,50
1.1.13-1	0,09	0,19	1,43	0,45
1.1.17-1	0,10	0,08	1,27	0,52
1.1.19-1	0,12	0,09	0,90	0,34
1.1.26-1	0,13	0,07	1,49	0,45
1.1.27-1	0,10	0,12	1,25	0,53
1.14.15-1	>20	>20	>20	>20
1.33.1-1	0,17	0,11	0,95	0,77
1.33.32-1	0,08	0,09	0,83	0,35
1.34.32-1	0,11	0,31	1,47	0,54
1.36.35-1	0,32	>20	5,37	3,82
1.36.36-1	0,30	>20	2,07	3,84

[0330] Algunos anticuerpos no mostraron pérdida de función en los ensayos ELISA (Tabla 14), pero mostraron una potencia reducida en los ensayos de neutralización del VIH (Tabla 23). Varios anticuerpos no mostraron cambios en la actividad de neutralización del virus o mostraron pequeñas ganancias en la potencia de neutralización.

[0331] Tabla 24. Potencia de neutralización del VIH en anticuerpos que incorporan mutaciones

Anticuerpo	<i>Potencia de Neutralización del Virus (ug/mL)</i>					
	BaL	92US727	92HT593	92US657	92US712	302076
A	0,063	7,81	0,019	2,63	0,104	0,183
A-1	0,037	6,08	0,013	2,160	0,085	0,145
1.1.10-1	0,021	>20	0,013	1,83	0,088	0,131
1.1.42-1	0,030	>20	0,046	2,14	0,078	0,157
1.33.32-1	0,063	>20	0,010	1,39	0,062	0,077
1.1.54-1	0,062	11,4	0,011	1,50	0,076	0,114

1.37.51-1	0,053	>20	0,014	2,58	0,149	0,112
1.8.52-1	0,076	>20	0,015	2,81	0,141	0,202

[0332] Como se muestra en la Tabla 24, los anticuerpos que carecen del glicano N72 mostraron una potencia reducida para neutralizar el virus 92US727. El anticuerpo 1.1.54-1 (V19A+N72T) mostró una potencia de neutralización aumentada para el virus 92US727 en comparación con el anticuerpo 1.1.10-1 (que contenía N72T). Esto sugiere que, combinado con la mutación N72T, V19A puede reducir la poliespecificidad y mejorar la potencia de neutralización en virus seleccionados.

[0333] Tabla 25. Potencia de neutralización del VIH en anticuerpos que utilizan un panel ampliado de virus

Virus	<i>Potencia de Neutralización del Virus (ug/mL)</i>			
	A-1	1.1.54-1	1.37.51-1	1.1.42-1
7467	0,07	0,06	0,06	0,07
302076	0,10	0,08	0,06	0,09
CH058	0,10	0,14	0,09	0,1
92US712	0,11	0,09	0,13	0,09
92HT593	0,12	0,06	0,12	0,05
7015	0,14	0,14	0,10	0,11
BaL	0,15	0,13	0,82	0,07
RHPA	0,16	0,16	0,09	0,15
1489	0,16	0,22	0,26	0,21
WITO	0,26	0,22	0,11	0,07
8176	0,28	0,18	0,18	0,16
8318	0,38	0,31	0,37	0,24
7576	0,46	0,32	0,34	0,4
8339	0,52	0,32	0,29	0,39
7051	0,61	0,52	0,49	0,29
8089	0,67	0,57	1,14	0,73
8106	1,03	0,82	0,97	0,92
8359	1,56	1,19	1,51	1,2
92US657	1,81	3,45	3,39	2,97
92US727	1,82	9,65	50,33	33,7
8117	1,93	1,12	0,92	1,17
CH077	2,45	1,63	2,29	1,80

Virus	<i>Potencia de Neutralización del Virus (ug/mL)</i>			
	A-1	1.1.54-1	1.37.51-1	1.1.42-1
CH106	2,71	3,05	2,8	1,30
REJO	2,88	1,93	3,04	2,82
THRO	3,1	1,81	1,28	2,33
1413	3,84	2,8	2,45	2,88
8320	4,07	2,61	4,09	2,55
7103	4,82	3,03	2,28	3,23
8134	5,08	7,19	6,97	8,71
7141	5,35	8,93	51,0	23,2
8110	7,09	5,29	4,14	5,97
7714	8,96	6,78	4,33	8,71
1003	23,0	15,35	12,6	17,7
7595	24,6	18,9	16,17	18,02
8339	>200	>200	>200	>200
8398	>200	>200	>200	>200
7406	>200	>200	>200	>200
7552	>200	>200	>200	>200
7007	>200	>200	>200	>200

[0334] Entre los anticuerpos perfilados en este ensayo, el Anticuerpo 1.1.54 que contiene las mutaciones N72T y V19A, exhibió la mayor potencia de neutralización (Tabla 25).

[0335] Tabla 26. HIV Potencia De Neutralización de los Anticuerpos Seleccionados

Virus	A-1	1.1.110-1	1.1.111-1	1.1.112-1	1.1.90-1	1.1.64-1
CH106	1,29	1,33	1,42	1,31	1,69	0,99
1413	2,04	3,69	2,79	2,05	3,55	2,35
BaL	0,05	0,11	0,13	0,12	0,13	0,08
92HT593	0,34	0,50	0,52	0,56	0,68	0,35
92US657	0,70	0,69	0,79	0,74	1,17	0,79
302076	0,13	0,25	0,18	0,28	0,16	0,15
7015	0,68	0,77	0,73	0,75	1,03	0,60
8117	1,13	1,35	1,09	1,45	1,14	1,13
8339	>50	>50	>50	31,4	>50	>50
92US727	1,62	>50	35,19	30,3	3,80	0,79
92US712	0,08	0,06	0,06		0,07	0,06
7141	2,10	>50	27,09		2,41	1,99
7007	>50	>50	>50		>50	>50
8134	0,36	1,29	0,87		1,05	0,29

Virus	A-1	1.1.110-1	1.1.111-1	1.1.112-1	1.1.90-1	1.1.64-1
8318	0,15	0,23	0,19		0,21	0,23
7596	15,9	14,9	11,6		11,54	16,19
7103	0,95	1,00	0,69		1,13	1,01
8359	0,40	0,35	0,41		0,58	0,48
8110	2,63	3,85	2,19		1,65	2,62
7595	4,38	3,97	3,59		3,71	4,48
REJO	0,03	0,03	0,05		0,07	0,04
CH058	0,04	0,04	0,04		0,05	0,03
CH077	0,03	0,03	0,05		0,10	0,03
RHPA	0,19	0,20	0,16		0,16	0,09
WITO	0,12	0,08	0,06		0,07	0,13
7714	4,20	2,65	3,78		3,76	7,48
THRO	6,84	6,77	6,20		7,42	9,60
CH040	4,86	6,86	16,1		9,57	18,59
8089	0,32	1,30	0,60		0,47	0,32
1489	0,09	0,08	0,10		0,24	0,13
7467	0,03	0,03	0,04		0,06	0,03
7352	>50	>50	>50		>50	40,1
8320	0,28	0,26	0,25		0,39	0,37
1003	1,25	1,35	1,17		1,92	1,25
1012	1,24	1,65	1,43		1,40	1,40
8398	>50	>50	>50		>50	>50
7576	0,38	0,50	0,32		0,36	0,41
7051	0,21	0,25	0,19		0,19	0,23
8176	0,18	0,18	0,19		0,24	0,24
8106	0,57	0,61	0,61		0,89	1,08
7552	27,24	>50	>50		>50	16,1

[0336] La potencia de neutralización del VIH se probó en anticuerpos seleccionados identificados a través de la exhibición en mamíferos (Anticuerpos 1.1.110, 1.1.111 y 1.1.112) y aquellos que mostraron una poliespecificidad reducida (Anticuerpos 1.1.90 y 1.1.64). Se observó pérdida de potencia frente a los virus 92US727 y 7141 para los anticuerpos identificados a través de la exhibición en mamíferos (Tabla 26).

[0337] Tabla 27. Resultados de neutralización para anticuerpos seleccionados

Virus	B-1	2.1.3-1	2.1.4-1	A-1	1.1.54-1	1.1.90-1	1.1.111-1	1.1.113-1
92US712	0,10	0,20	0,11	0,10	0,07	0,09	0,08	0,07

Virus	B-1	2.1.3-1	2.1.4-1	A-1	1.1.54-1	1.1.90-1	1.1.111-1	1.1.113-1
8318	0,11	0,24	0,21	0,11	0,32	0,57	0,48	0,14
92HT593	0,35	0,30	0,33	0,41	0,26	0,39	0,29	0,24
RHPA	0,09	0,07	0,05	0,12	0,03	0,15	0,08	0,05
7051	0,41	0,42	0,46	0,52	0,23	0,44	0,32	0,41
8320	0,27	0,28	0,23	0,42	0,29	0,34	0,30	0,28
7576	0,24	0,49	0,55	0,34	0,48	0,41	0,26	0,28
7015	1,12	0,89	0,59	1,17	0,40	0,41	0,48	0,44
92US657	0,53	0,42	0,38	0,52	0,45	0,48	0,40	0,40
CH106	1,51	1,01	0,91	0,91	0,90	1,00	0,86	0,59
1413	2,51	2,78	2,16	2,17	1,72	1,94	2,33	3,67
7141	1,67	13,76	6,78	2,45	1,61	2,24	29,81	27,85
92US727	2,13	14,34	7,27	2,01	11,18	2,17	>50	>50
7595	1,24	1,35	1,19	1,73	1,62	1,76	1,31	1,78
CH040	0,14	0,47	0,36	0,57	>50	22,06	3,71	0,15
THRO	5,32	6,56	4,97	6,30	5,47	10,62	8,58	9,39
7552	26,02	>50	>50	16,55	6,22	27,82	>50	>50
8339	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
7007	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
8398	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50

[0338] Los resultados de la neutralización del VIH mostrados en la Tabla 27 sugieren que la eliminación del glicano N72 (2.1.3-1, 2.1.4-1, 1.1.54-1, 1.1.111-1 y 1.1.113-1) puede resultar en una pérdida de sensibilidad de neutralización para virus seleccionados (es decir, 7141, 92US727) en comparación con los anticuerpos que retienen el glicano N72 (Anticuerpos B-1, A-1, 1.1.90-1).

[0339] Los anticuerpos probados en el ELISA de BVP de alto rendimiento que se muestra en la Tabla 21 se examinaron en un ensayo de neutralización del VIH contra 4 virus. Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 28.

[0340] Tabla 28. Resultados de neutralización del VIH

mAb	Valores IC50 de neutralización (µg/mL) para el virus indicado			
	92US712	92US727	7141	VS001
A-1	0,13	3,8	3	0,18
3-1	0,11	3,92	4,03	0,1
2.2.1-1	0,05	~6-11	1,61	0,1
2.3.1-1	0,13	~4-12	2,65	0,2
1.1.64-1	0,05	0,55	0,64	0,05
3.1.8-1	0,12	1,15	3,51	0,11
2.2.8-1	0,07	3,38	1,6	0,07
2.3.8-1	0,07	1,72	1,64	0,15
1.1.67-1	0,1	8,1	3,76	0,15
3.1.9-1	0,11	3,54	4,35	0,16
2.2.9-1	0,06	13,1	1,75	0,15
2.3.9-1	0,09	11,1	2,56	0,22
1.1.115-1	0,08	>50	10,1	0,75
3.1.10-1	0,34	>50	44,8	2,24
2.2.10-1	0,05	>50	4,31	0,79
2.3.10-1	0,09	>50	15,3	0,94
1.1.116-1	0,12	>36	14,6	0,44
3.1.11-1	0,07	>44	8,7	0,57
2.2.11-1	0,04	>50	2,65	0,4
2.3.11-1	0,07	>50	11,2	0,83
1.1.117-1	0,09	>50	16,9	3,03
3.1.12-1	0,11	>41	24,5	2,41
2.2.12-1	0,04	>50	7,08	2,1
2.3.12-1	0,09	>50	23,8	1,92
1.1.118-1	0,18	>50	20,2	2,4
3.1.13-1	0,1	>21	13,2	0,56
2.2.13-1	0,08	>50	3,8	1,48
2.3.13-1	0,14	>38	15,5	1,5
1.1.10-1	0,12	45	5,43	0,17
3.1.14-1	0,12	>27	6,42	0,19
2.2.14-1	0,06	>50	2,26	0,21
2.3.14-1	0,11	35,3	5,23	0,21
1.1.54-1	0,16	>50	7,08	0,32
3.1.5-1	0,14	>17	9,8	0,23
2.2.5-1	0,05	>50	2,34	0,13

	Valores IC50 de neutralización (µg/mL) para el virus indicado			
mAb	92US712	92US727	7141	VS001
2.3.5-1	0,05	>50	3,52	0,19
1.1.104-1	0,12	>50	5,13	0,45
3.1.15-1	0,12	>33	9,1	0,49
2.2.15-1	0,03	>50	1,99	0,37
2.3.15-1	0,1	>50	5,93	0,85
1.1.119-1	0,08	>50	6,92	0,39
3.1.7-1	0,09	>50	5,65	0,3
2.2.7-1	0,04	>50	1,58	0,27
2.3.7-1	0,07	>50	5,08	0,47
1.1.42-1	0,29	>50	>50	0,9
3.1.2-1	0,09	>50	21,9	0,73
2.2.2-1	0,04	>50	2,06	0,44
2.3.2-1	0,1	>50	14,6	0,88
1.1.75-1	0,08	>50	11,3	0,5
3.1.16-1	0,29	>43	39	2,15
2.2.16-1	0,05	>50	3,38	0,78
2.3.16-1	0,09	>50	10,2	0,72
1.1.78-1	0,1	>50	29,5	3,3
3.1.17-1	0,1	>50	25,5	2,21
2.2.17-1	0,05	>50	6,28	4,38
2.3.17-1	0,08	>50	31,3	4,54
1.1.102-1	0,14	>50	22,7	3
3.1.18-1	0,24	>9,8	>9,8	3,52
2.2.18-1	0,09	>34	5,04	2,51
2.3.18-1	0,16	>23	>23	2,37
1.1.120-1	0,2	>32,9	17,8	0,88
3.1.19-1	0,1	>50	23,9	0,57
2.2.19-1	0,06	>50	4,83	1,04
2.3.19-1	0,09	>50	12	0,48
1.1.121-1	0,1	>37	28,7	1,3
3.1.20-1	0,06	>50	22,1	0,95
2.2.20-1	0,05	>50	4,01	1,25
2.3.20-1	0,08	>50	15,9	1,23
1.1.122-1	0,13	>42,4	6,79	0,32
1.1.123-1	0,09	>43,8	11,2	0,23
1.1.124-1	0,14	>25,4	9,87	0,3
1.1.125-1	0,12	>50	7,69	0,37
1.1.126-1	0,12	>50	6,49	0,35
1.1.127-1	0,16	>23	5,78	0,18
1.1.128-1	0,17	>28,3	9,5	0,67
1.1.129-1	0,15	>29,7	>29,7	2,09

mAb	Valores IC50 de neutralización (µg/mL) para el virus indicado			
	92US712	92US727	7141	VS001
1.1.130-1	0,21	>27,3	16,7	1,67
1.1.131-1	0,15	>31,9	16,4	0,57
1.1.111-1	0,13	>50	>50	3,24
B-1	0,13	2,57	1,43	0,29
1.1.90-1	0,12	8,72	2,65	0,2
1.1.132-1	0,12	2,26	3,39	0,14
1.1.133-1	0,14	2,27	3,38	0,16
1.1.134-1	0,14	4,23	3,15	0,22
1.1.135-1	0,22	5,61	4	0,31
1.42.1-1	0,13	0,98	2,34	0,11
1.43.1-1	0,08	3,35	2,42	0,1
1.44.1-1	0,06	~7-12	1,43	0,13
1.45.1-1	9,8	>50	>50	27,6
1.46.1-1	0,17	1,68	2,44	0,24
1.47.1-1	0,11	1,17	2,48	0,24
1.49.1-1	0,14	2,41	2,98	0,26
1.50.1-1	0,08	0,92	2,54	0,14
1.51.1-1	0,1	2,67	3,5	0,22
A-1	0,13	4,8	2,9	0,2

[0341] Todos los anticuerpos portadores de mutaciones en la posición N72 mostraron pérdida de función en el virus 92US727. El anticuerpo con la potencia media más alta fue el anticuerpo 1.1.64. Algunos anticuerpos muestran mejoras en la potencia de neutralización media en comparación con el anticuerpo A-1. Entre los anticuerpos que contienen la mutación N72T con puntuaciones reducidas de ELISA para BVP, el Anticuerpo 2.3.5 también mostró una mayor potencia en los ensayos de neutralización del VIH.

[0342] Se realizaron ensayos de neutralización adicionales en un panel de variantes diseñadas para eliminar el motivo de oxidación de la cadena pesada W74a y el motivo de desamidación de la cadena ligera N26 en el dominio variable A-1. Los resultados de la evaluación se muestran en las Tablas 29 y 30. Los resultados muestran que muchas variantes exhibieron pérdida de función, mientras que las variantes seleccionadas conservaron la potencia más similar a A-1.

[0343] Tabla 29: Resultados de neutralización del VIH para variantes A-1 diseñadas para eliminar responsabilidades químicas

Responsabilidad dirigida	Nombre del anticuerpo	Virus							
		VS003	VS046	VS001	VS026	VS052	US657	VS043	VS004
Ninguno	A-1	0,03	0,03	0,08	0,26	0,38	0,86	1,47	3,42
N26 Cadena ligera	1.1.136-1	0,03	0,04	0,20	0,76	0,38	0,92	1,57	>100
	1.1.137-1	0,03	0,05	0,16	0,43	0,35	0,78	1,65	>100
	1.1.138-1	0,06	0,04	0,18	0,35	0,46	0,54	1,41	39,24
	1.1.139-1	0,03	0,05	0,36	0,94	0,51	0,54	1,37	>100
	1.1.140-1	0,03	0,04	0,17	0,56	0,47	0,51	2,82	94,28
	1.1.141-1	0,02	0,04	0,25	0,69	0,51	0,38	1,30	>100
	1.1.142-1	0,02	0,03	0,20	0,48	0,56	0,44	1,42	>100
	1.1.143-1	0,05	0,05	0,40	3,85	0,92	0,82	2,05	89,88
	1.1.144-1	0,03	0,05	0,38	1,07	0,66	0,38	1,29	>100
W74a Cadena pesada	1.52.1-1	0,05	0,06	0,21	0,48	0,54	0,69	1,39	9,90
	1.53.1-1	0,06	0,05	0,18	0,49	0,57	0,72	1,44	14,10
	1.54.1-1	0,08	0,06	0,55	0,59	0,75	1,27	1,94	36,15
	1.55.1-1	0,08	0,07	0,49	0,83	1,08	1,39	2,48	34,00
	1.56.1-1	0,09	0,07	0,49	0,72	0,87	1,28	1,51	21,80
	1.57.1-1	0,06	0,09	0,65	0,91	1,21	2,43	2,47	56,68

[0344] Tabla 30: Resultados de neutralización del VIH para variantes de A-1 seleccionadas en un panel viral expandido

IC50 promedio (µg/mL)	Anticuerpo A- 1	1.1.136- 1	1.1.137- 1	1.1.138- 1	1.1.140- 1	1.1.142- 1	1.52.1- 1	1.53.1- 1
US657(1)	0,864	0,92	0,78	0,55	0,55	0,51	0,44	0,73
VS003	0,027	0,03	0,03	0,06	0,03	0,02	0,04	0,06
VS046	0,029	0,04	0,05	0,04	0,04	0,03	0,05	0,05
VS001	0,080	0,20	0,16	0,18	0,17	0,20	0,21	0,18
VS026	0,259	0,76	0,43	0,35	0,56	0,48	0,48	0,50
VS052	0,381	0,38	0,35	0,45	0,47	0,56	0,54	0,56
VS043	1,466	1,57	1,65	1,41	2,82	1,42	1,39	1,44
VS004	3,419	>100	>100	39,24	>100	>100	9,90	14,10
US657(2)	0,336	0,30	0,31	0,42	0,46	0,59	0,82	0,65
VS002	0,024	0,02	0,03	0,03	0,03	0,02	0,05	0,05
VS011	0,147	0,19	0,18	0,25	0,25	0,37	0,33	0,34
VS017	0,443	2,14	1,75	2,02	2,13	2,87	3,01	3,03
VS030	1,614	2,49	2,86	2,81	3,28	3,61	4,86	3,54
VS032	0,256	0,27	0,28	0,25	0,20	0,17	0,27	0,25
VS033	0,207	0,15	0,20	0,19	0,09	0,08	0,27	0,11
VS034	0,358	0,54	0,40	0,45	0,23	0,33	0,28	0,45
VS038	0,210	0,22	0,18	0,12	0,28	0,34	0,40	0,18
VS039	0,121	0,10	0,07	0,07	0,05	0,07	0,17	0,15
VS042	3,171	3,37	2,23	1,73	2,01	1,72	4,54	3,42
VS044	0,312	0,73	0,39	0,36	0,06	0,07	0,16	0,12
VS053	0,530	1,83	0,88	1,52	1,61	1,17	1,07	0,87

[0345] A continuación, se seleccionaron variantes de A-1 para el impacto de las mutaciones en la amplitud y potencia de neutralización, utilizando un ensayo de neutralización del VIH PhenoSense™ (Monogram Biosciences; véase también,

Richman, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*. (2003) (7): 4144-9, Whitcomb, *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother*. (2007) 51 (2): 566-75), utilizando virus reporteros pseudotipados con envolturas derivadas de virus del paciente (Tabla 31). El panel comprendía 152 vectores Env en total (un vector por paciente), con 133 vectores clonales y 19 aislamientos (que representan las cuasiespecies en el plasma muestreado). Brevemente, los pseudovirus se incubaron con diluciones en serie de 5 veces del anticuerpo durante 1 hora a 37°C y luego se usaron para infectar células U87 que expresan CD4, CCR5 y CXCR4 (CD4+/CCR5+/CXCR4+/U87). La capacidad de un anticuerpo para neutralizar la infectividad del VIH se evaluó midiendo la actividad luciferasa 72 horas después de la incubación de las células con virus. Se emplearon controles de virus y anticuerpos para monitorear el rendimiento de placa a placa dentro de una corrida y para permitir la comparación de corridas en el tiempo. Todos los anticuerpos de prueba se analizaron contra un panel de control de virus que consiste en VIH-1 NL4.3 (CXCR4-trópico), JRCSF (CCR5-trópico) y MLV (control de no especificidad de VIH). Una muestra de plasma VIH+ ampliamente neutralizante sirvió como control de anticuerpos. Mientras que algunas mutaciones tuvieron un impacto más sutil en la actividad, induciendo una ligera reducción o un ligero aumento en la actividad, otras mutaciones indujeron una notable pérdida de amplitud de neutralización (Tabla 31 y Figura 4).

[0346] Tabla 31: La potencia de neutralización y la amplitud de los anticuerpos seleccionados se perfilaron frente a 152 virus del subtipo B derivados de pacientes obtenidos de plasma pre-ART.

Nombre	Amplitud ^a	Mediana IC ₉₅ , µg/mL ^b	Media Geométrica IC ₉₅ , µg/mL ^b
A-1	89 %	2,66	3,06
1.1.90-1	86 %	2,59	3,01
1.1.64-1	92 %	2,25	2,70
1.1.10-1	86 %	1,93	2,53
1.52.1-1	83 %	3,66	4,33
1.52.90-1	78 %	4,42	4,56
1.1.138-1	82 %	2,59	2,96

^a La amplitud representa el % de virus neutralizados con un IC₉₅ ≤ 50 µg/mL

^b Los Valores Mediana y Media geométrica de IC95 se calcularon utilizando solo virus con $IC95 \leq 50 \mu\text{g} / \text{ml}$

[0347] Los datos de neutralización mostrados anteriormente se combinaron con los resultados de la selección de poliespecificidad (Ejemplo 9) y la selección de inmunogenicidad (Ejemplo 11) para diseñar un panel de 12 variantes principales. El panel de 12 anticuerpos expresados en Expi293 analizados en el ELISA de BVP que se muestra en la Tabla 22 se examinó a continuación en un ensayo de neutralización del VIH contra un panel expandido de virus. Los resultados para los anticuerpos que retienen el glicano unido a N72 se muestran en la Tabla 32, mientras que los resultados para los anticuerpos que carecen del glicano unido a N72 se muestran en la Tabla 33.

[0348] Tabla 32: Potencia de neutralización del VIH de 7 anticuerpos que retienen el glicano unido a N72 probado utilizando un panel expandido de virus

Virus	<i>Potencia de Neutralización de Virus ($\mu\text{g}/\text{mL}$)</i>						
	A-1	1.1.64-1	1.52.64-1	1.1.90-1	2.2.1-1	2.4.1-1	2.3.1-1
1003	1,79	2,97	3,29	1,17	1,61	3,62	1,87
1012	1,41	1,41	1,71	2,92	3,70	3,38	1,55
1413	5,31	4,22	7,79	2,07	4,13	5,04	5,28
1489	0,12	0,16	0,17	0,22	0,26	0,16	0,18
7015	0,53	0,65	0,98	0,63	0,47	0,54	0,63
7051	0,79	2,05	0,82	0,83	0,97	1,18	0,52
7103	0,76	1,56	1,09	1,75	1,72	1,31	0,94
7141	2,32	1,82	30,02	2,66	3,93	4,82	1,62
7467	0,04	0,06	0,07	0,05	0,03	0,05	0,06
7552	12,04	>80	50,05	>80	39,62	37,05	20,69
7576	0,69	0,39	1,46	1,42	0,70	1,40	0,92
7595	4,88	1,71	7,34	10,46	9,72	5,06	8,50
7714	4,20	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8106	2,72	3,31	8,15	4,54	2,46	4,25	3,12
8110	3,64	6,74	7,04	3,16	3,62	5,14	3,48
8117	0,86	1,77	2,18	1,47	0,94	2,58	2,08

Virus	<i>Potencia de Neutralización de Virus (µg/mL)</i>						
	A-1	1.1.64-1	1.52.64-1	1.1.90-1	2.2.1-1	2.4.1-1	2.3.1-1
8134	1,57	0,60	3,66	3,78	1,52	1,05	2,27
8176	0,26	0,66	0,34	0,27	0,30	0,33	0,30
8318	0,27	0,33	0,42	0,39	0,36	0,40	0,31
8320	2,20	2,89	3,82	3,22	3,88	6,69	2,88
302076	0,08	0,08	0,11	0,08	0,07	0,13	0,10
92HT593	0,27	0,37	0,25	0,22	0,17	0,37	0,29
92US657	0,38	0,42	0,48	0,40	0,25	0,34	0,36
92US712	0,06	0,06	0,13	0,05	0,05	0,07	0,06
92US727	2,43	1,12	5,47	8,61	4,84	13,74	2,02
CHO77	0,04	0,04	0,12	0,06	0,02	0,08	0,03
REJO	0,01	0,02	0,02	0,04	0,01	0,02	0,02
THRO	2,80	3,87	3,11	2,04	2,17	4,17	3,96
VS001	0,06	0,06	0,11	0,10	0,08	0,18	0,07
VS004	2,66	2,43	4,74	3,21	2,84	6,08	1,92
VS017	0,70	0,91	2,01	1,08	0,84	3,91	0,88
VS026	0,11	0,17	0,23	0,20	0,13	0,27	0,13
VS030	2,04	2,60	7,98	7,40	2,51	5,20	6,38
VS039	0,12	0,09	0,27	0,14	0,03	0,11	0,06
VS042	2,53	2,33	4,44	1,88	0,89	2,00	1,11
VS043	0,79	0,85	1,30	1,11	1,01	1,16	0,97
VS044	0,18	0,16	0,38	0,26	0,13	0,25	0,16
VS046	0,04	0,04	0,05	0,03	0,03	0,05	0,03
VS049	39,54	32,19	>100	>100	2,89	>100	4,86
VS052	0,28	0,45	0,61	0,64	0,24	0,50	0,33

[0349] Tabla 33: Potencia de neutralización del VIH de 5 anticuerpos que carecen del glicano N72 usando un panel expandido de virus

Virus	<i>Potencia de Neutralización de Virus (µg/mL)</i>				
	1.1.104-1	1.1.119-1	3.1.5-1	2.2.5-1	2.3.5-1
1003	1,44	0,91	1,02	0,78	1,06
1012	2,87	1,06	1,19	0,98	1,63
1413	4,34	4,52	4,30	3,62	3,79
1489	0,28	0,17	0,16	0,11	0,14
7015	0,67	1,08	1,16	0,95	1,89
7051	1,32	1,89	1,27	3,51	4,46
7103	1,82	1,16	0,91	0,78	1,05
7141	6,57	4,98	3,31	1,75	2,41
7467	0,06	0,19	0,12	0,07	0,09
7552	>80	>80	>80	>80	>80
7576	1,10	0,60	0,55	0,58	0,61
7595	8,47	3,07	3,56	2,94	3,07
7714	ND	1,93	1,50	0,80	1,47
8106	2,80	1,44	1,45	0,94	1,44
8110	4,19	2,37	1,81	1,10	1,82
8117	1,22	1,66	1,02	0,75	1,06
8134	6,07	3,44	2,78	1,74	1,52
8176	0,16	0,27	0,30	0,20	0,33
8318	0,32	0,42	0,36	0,33	0,41
8320	4,34	1,47	1,33	1,21	1,48
302076	0,10	0,08	0,06	0,06	0,06
92HT593	0,28	0,15	0,16	0,11	0,17
92US657	0,36	0,30	0,27	0,15	0,24
92US712	0,04	0,03	0,06	0,04	0,05
92US727	10,55	43,70	11,98	16,74	9,32
CHO77	0,03	0,02	0,04	0,02	0,04
REJO	0,02	0,03	0,02	0,01	0,02
THRO	4,27	2,80	2,70	1,22	2,34
VS001	0,34	0,37	0,10	0,10	0,13

Virus	<i>Potencia de Neutralización de Virus (µg/mL)</i>				
	1.1.104-1	1.1.119-1	3.1.5-1	2.2.5-1	2.3.5-1
VS004	4,80	6,02	1,55	3,22	2,77
VS017	2,33	2,75	1,03	0,77	0,70
VS026	0,19	0,14	0,10	0,06	0,10
VS030	7,90	4,96	6,86	4,22	6,23
VS039	0,10	0,13	0,12	0,06	0,15
VS042	2,33	2,19	1,94	1,21	1,56
VS043	1,49	0,81	0,54	0,41	0,79
VS044	0,28	0,20	0,16	0,12	0,17
VS046	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04
VS049	>100	>100	20,37	10,85	36,15
VS052	0,27	0,39	0,31	0,20	0,31

[0350] Los resultados en las Tablas 32 y 33 muestran que las 12 variantes de anticuerpos probadas tienen valores similares de potencia de neutralización del virus en el panel expandido de virus. También se realizó un perfil de un subconjunto de variantes para la amplitud y la potencia de neutralización a través del ensayo de neutralización Pheno Sense, utilizando un panel de 141 virus reporteros pseudotipados con envolturas derivadas de virus del paciente del subtipo B (Tabla 34 y Figura 5).

[0351] Tabla 34: Actividad de neutralización de variantes de mAb perfiladas contra VIH-1 pseudotipadas con Env de aislados de subtipo de plasma B

	A	A-1	1.52.64-1
Amplitud ^a	87 %	87 %	86 %
Mediana IC₉₅, µg/mL ^b	1,72	1,93	2,00
Media Geométrica IC₉₅, µg/mL ^b	2,26	2,23	2,94

^a La amplitud representa el% de virus neutralizados con un IC₉₅ ≤ 50 µg/mL

^b Los valores Mediana y Media Geométrica de IC₉₅ se calcularon utilizando solo virus con IC₉₅ ≤ 50 µg/ml

Ejemplo 11: Proliferación de células T de molécula completa y liberación de IL2 *In vitro*

- [0352]** Las respuestas del huésped anti-fármaco-anticuerpo (ADA) pueden afectar negativamente la eficacia y la farmacocinética de los anticuerpos terapéuticos y los complejos inmunitarios resultantes pueden presentar problemas de seguridad (Pratt KP. 2018. *Antibodies*. 7:19, Krishna M y Nadler SG. 2016. *Front. Immunol.* 7:21). Como resultado, se han desarrollado ensayos de proliferación de células T *in vitro* y de liberación de IL2 como el EpiScreen™ (Abzena Ltd.) para evaluar el riesgo inmunogénico general de los agentes bioterapéuticos. EpiScreen™ mide la liberación de IL2 inducida por la terapia bioterapéutica a través del ensayo ELISpot (Enzyme Linked Immunosorbent Spot) y la proliferación de células T mediante incorporación de 3H-timidina en cultivos primarios de PMBC reducidos en células T CD8+ obtenidos de 50 donantes seleccionados para representar alotipos HLA expresados en la población mundial. Una proteína altamente inmunogénica, como la hemocianina de lapa californiana (KLH), inducirá tanto la liberación de IL2 como la proliferación de células T en > 80% de los donantes, productos bioterapéuticos aprobados como Alemtuzumab e Infliximab con altas tasas de inmunogenicidad clínica inducirán tasas de respuesta en el 25%-40% de los donantes, mientras que los productos bioterapéuticos con bajo riesgo inmunogénico suelen mostrar tasas de respuesta del donante ≤ 10%. Se ha demostrado que las tasas de respuesta de los donantes en el EpiScreen™ se correlacionan con las tasas clínicas de ADA (Baker y Jones 2007. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 10: 219-227).
- [0353]** La Tabla 35 muestra los resultados del ensayo EpiScreen™ para un panel de bNAbs anti gp120 que se expresaron de forma transitoria en células Expi293 y se purificaron utilizando proteína A y cromatografía de exclusión de tamaño. También se muestran el anticuerpo A33 y KLH como controles positivos. En contraste con las proteínas de control positivo inmunogénico, muchos de los anticuerpos anti-gp120 probados, incluyendo A-1, muestran tasas de proliferación de células T inusualmente altas, pero tienen tasas de liberación de IL2 relativamente bajas. Estos datos sugieren que, en ausencia de una diana, A-1 y otros bNAbs anti-gp120 pueden estimular directamente la incorporación de 3H-timidina en PBMC humanas primarias *in vitro* a través de un mecanismo desconocido. Este mecanismo desconocido, en lo sucesivo denominado "actividad fuera del objetivo" podría presentar responsabilidades de seguridad si se traduce *in vivo*.

[0354] Tabla 35: resultados de EpiScreen™ para 10 Abs anti-gp120 expresados en Expi293™ probados en PBMC de 50 donantes.

Nombre del Ab	Lote #	Línea de Expresión Celular	Incorporación de ³H-timidina (%)	Liberación de IL2 (%)	³H + IL2 (%)
E	3	Expi293™	16	6	4
A-1	3	Expi293™	32	6	6
F	4	Expi293™	60	10	10
G	4	Expi293™	60	8	8
H	4	Expi293™	50	14	12
I	3	Expi293™	56	16	10
J	4	Expi293™	6	14	4
K	4	Expi293™	16	6	2
E-7	2	Expi293™	14	10	2
E-6	2	Expi293™	10	8	2
A33	NA	NA	20	22	14
KLH	NA	NA	90	82	80

Las tasas de respuesta (%) indican el porcentaje de 50 donantes que muestran respuestas en los ensayos indicados.

[0355] Las cadenas pesada y ligera de los anticuerpos E, F, G, H, I, J, K, L, L-1, E-6 y E-7 se proporcionan en la Tabla 36.

Tabla 36 - COMPARACIÓN / CONTROL DE ANTICUERPOS

Nombre del Ab	Secuencia de Aminoácidos de Cadena Pesada (HC)	Secuencia de Aminoácidos de Cadena Ligera
E	EVQLVESGGGLVKAGGSLILSCGVSNFRISAHTMNWVRRVPGGGLWVASISTSS YRDYADAVKGRFTVSRDDLEDFVYLQMHKMRVEDTAIYYCARKGSDRLSDNDPFDA WPGPTVTVTPASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO: 632)	DVMTQSPSTLSASVGDITITITCRASQSIET WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLKTGVPSRF SGSGSGTEFTLTISGLQFDDFATYHCQHYAG YSATFGQGTRVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 643)
F	EVQLVQSGTQMKEPGASVTISCVTSGYEFVEILINWVRQVPGRGLEWMGWMNPRGG GVNYARQFQGKVTMTRDVYRDTAYLTLSGLTSGDTAKYFCVRGRSCCGRRHCNGA DCFNWDFQHWGQGLTVIVSPASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVSNAKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVLHEALH SHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 633)	YIGVTQSPAILSVS LGERVTL SCKTSQAITP RHLVWHRQKGGQAPSLVMTGT SERASGIPDR FIGSGSGTDFTLTITRLEAEDFAVYYCQCLE AFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYKHK KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 644)
G	EVQLVQSGTQMKEPGASVTISCVTSGYEFVEILINWVRQVPGRGLEWMGWMNPRGG GVNYARQFQGKVTMTRDVYRDTAYLTLSGLTSGDTAKYFCVRGKSCCAGRRFCGPT DCYNWDFAHWGQGLTVIVSPASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVSNAKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVLHEALH SHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 634)	EIVLTQSPGTL SLPGETAIIS CRTSQYGS LAWYQQRPQGAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSG SRWGP DYNLTISNLESGDFGVYYCQQYEFFG QGTVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 645)

Tabla 36 - COMPARACIÓN / CONTROL DE ANTICUERPOS

Nombre del Ab	Secuencia de Aminoácidos de Cadena Pesada (HC)	Secuencia de Aminoácidos de Cadena Ligera
H	QVRLSQSGGQMKKPGDSMRISCRASGYEFINCPINWIRLAPGKRPEWMGWMKPRGG AVSYARQLQGRVTMTRDMYSETAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDF EHWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 635)	EIVLTQSPGTLSSLSPGETAIISCRTSQYGS AWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSG SRWGPDYNTLISNLESGDFGVYYCQQYEFFG QGTVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 646)
I	RVQLVESGGGVVQPGKSVRLSCVVSDFPFISKYPMYVWRQAPGKGLEWVA AISGDW HVVYSNSVQGRFLVSRDNVKNLTLYLEMNSLKIEDTAVYRCARMFQESGPPRLDRWS GRNYYYYS GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE ALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 636)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSES LRQ SNGKTSLYWYRQKPGQSPQLLVFEVSNRFG VSDRFVSGSGTDFTLRISRVEAEDVGFYYC MQSKDFPLTFGGGTKVDLKRVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO: 647)
J	QEQLVESGGGVVQPGGSLRLSCLASGFTFHKYGMHWVRQAPGKGLEWVALISDDGM RKYHSDSMWGRVTISRDNKNTLYLQFSSSLKVEDTAMFFCAREAGGPIWHDDVKYY DFNDGYNYHYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVL HEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 637)	QSALTQPASVSGSPGQTITISCNGTSSDVGG FDSVSWYQQSPGKAPKVMVFDVSHRPSGISN RFGSGSKSGNTASLTISGLHIEDEGDYFCSSL TDRSHRIFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTTPSKQSNKNYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 648)

Tabla 36 - COMPARACIÓN / CONTROL DE ANTICUERPOS

Nombre del Ab	Secuencia de Aminoácidos de Cadena Pesada (HC)	Secuencia de Aminoácidos de Cadena Ligera
K	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGNSFSNHDVHWVRQATGQGLEWMGWSHEGD KTGLAQKFQGRVTITRDGASTVYMELRGLTADDTAIYYCLTGSKHLRLDYFLYNE YGPNYEEWGDYLATLDVWGHGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 638)	EVVITQSPFLFPVTPGEAASLSCKCSHSLQH STGANYLAWYLQRPQTPLRLIHLATHRASG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVESDDVGTYYC MQGLHSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO: 649)
L	QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLNWIRLAPGKRPEWMGWLKPRGG AVNYARPLQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTVDDTAVYFCTRGKNCYNWDFEHWG RGTPIVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 639)	EIVLTQSPGTLSLSPGETAIIISCRTSQYGS LAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSG SRWGPDYNLTISNLESGDFGVYYCQQYEFFG QGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 650)
L-1	QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLNWIRLAPGKRPEWMGWLKPRGG AVNYARPLQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTVDDTAVYFCTRGKNCYNWDFEHWG RGTPIVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 640)	EIVLTQSPGTLSLSPGETAIIISCRTSQYGS LAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSG SRWGPDYNLTISNLESGDFGVYYCQQYEFFG QGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 651)

Tabla 36 - COMPARACIÓN / CONTROL DE ANTICUERPOS

Nombre del Ab	Secuencia de Aminoácidos de Cadena Pesada (HC)	Secuencia de Aminoácidos de Cadena Ligera
E-6	EVQLVESGGGLVKAGGSLILSCGVSNFRISAHTMNWVRRVPGGGLEWVASISTSS YRDYADAVKGRFTVSRDDLEDFVYLQMHKMRVEDTAIYYCARKGSDRLSDNDPFDA WPGPTVTVTPASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTLRVVSILTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPLVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 641)	DVVMTQSPSTLSASVGDITITITCRASQSIET WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLKTGVPSRF SGSGSGTEFTLTISGLQFDDFATYHCQHYAG YSATFGQGTRVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 652)
E-7	EVQLVESGGGLVKAGGSLILSCGVSNFRISAHTMNWVRRVPGGGLEWVASISTSS YRDYADAVKGRFTVSRDDLEDFVYLQMHKMRVEDTAIYYCARKGSDRLSDNDPFDA WPGPTVTVTPASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELVGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTLRVVSILTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPLVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 642)	DVVMTQSPSTLSASVGDITITITCRASQSIET WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLKTGVPSRF SGSGSGTEFTLTISGLQFDDFATYHCQHYAG YSATFGQGTRVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 653)

[0356] Para comprender mejor la inesperada actividad fuera del objetivo de A-1, realizamos un segundo ensayo EpiScreen en A-1 y las variantes descritas en este documento que carecen del motivo de glicosilación unido a N72 en la cadena ligera A-1. Para determinar si los cambios en la composición del glicano unido a N72 dependiente de la expresión del huésped (Ejemplo 14, a continuación) podrían impactar la actividad fuera del objetivo de A-1, las proteínas para el segundo ensayo EpiScreen se expresaron en la línea celular ExpiCHO™ en lugar de la línea celular Expi293™. Los resultados de este ensayo EpiScreen™ se muestran en la Tabla 37. El anticuerpo A-1 expresado en la línea celular ExpiCHO mostró tasas de proliferación de células T más bajas (16%) que A-1 expresado en células Expi293 (32%), lo que sugiere que la línea de expresión celular y los cambios asociados en la composición del glicano unido a N72 pueden tener un impacto en la supuesta actividad fuera del objetivo observada en EpiScreen™.

[0357] Tabla 37: Resultados de EpiScreen™ para 7 Abs anti-gp120 expresados en ExpiCHO™ probados en PBMC de 50 donantes

Nombre	Lote #	Línea de Expresión Celular	incorporación de ³ H-timidina (%)	Liberación de IL2 (%)	³ H + IL2 (%)
A-1	6	ExpiCHO™	16	6	4
1.1.10-1	2	ExpiCHO™	32	6	6
1.1.42-1	2	ExpiCHO™	60	10	10
1.33.32-1	3	ExpiCHO™	60	8	8
1.1.54-1	2	ExpiCHO™	50	14	12
1.37.51-1	2	ExpiCHO™	56	16	10
1.8.52-1	2	ExpiCHO™	6	14	4
A33	NA	NA	16	6	2
KLH	NA	NA	14	10	2

Las tasas de respuesta (%) indican el porcentaje de 50 donantes que muestran respuestas en los ensayos indicados.

[0358] Dado que el ensayo EpiScreen™ mide la incorporación de ³H-timidina en cultivos de PBMC primarios, es posible que en ausencia de liberación de IL2, las

actividades fuera del objetivo observadas para A-1 y sus variantes puedan implicar la proliferación de cualquier tipo de célula presente en la PBMC (por ejemplo, proliferación de células B en lugar de proliferación de células T). Para determinar si el A-1 derivado de ExpiCHO™ y una variante del mismo que carecían del glicano N72 estimulaban la proliferación de células T, a continuación, realizamos un ensayo EpiScreen™ utilizando tanto PMBC reducido en células T CD8+ o PBMC reducido en células T CD8+ y CD4+ tomado de los mismos 10 donantes. Para un control negativo, seleccionamos el anticuerpo L derivado de Expi293, que previamente había mostrado tasas bajas de respuesta del donante en el EpiScreen™ (ver, por ejemplo, el documento WO 2017/106346). Los resultados de este ensayo se muestran en la Tabla 38. Los resultados muestran claramente que las tasas de incorporación de ³H-timidina se reducen en ausencia de células T CD4+. Estos datos muestran que la actividad fuera del objetivo observada para A-1 y sus variantes depende de la presencia de células T. Como el VIH infecta y establece un reservorio latente en las células T, la proliferación de células T inducida por el anticuerpo anti-gp120 fuera del objetivo podría expandir el reservorio del VIH-1 y, por lo tanto, sería indeseable como parte de una estrategia de cura del VIH destinada a reducir el Reservorio de VIH-1.

[0359] Tabla 38: resultados de EpiScreen™ para 3 Abs anti-gp120 probados en PBMC de 10 donantes en presencia (+CD4) o ausencia (-CD4) de células T CD4+.

Nombre	Lote #	Línea de Expresión Celular	incorporación de ³H-timidina +CD4 (%)	incorporación de ³H-timidina -CD4 (%)
A-1	6	ExpiCHO™	40	0
1.1.54-1	2	ExpiCHO™	40	10
L	3	Expi293™	0	0

Las tasas de respuesta (%) indican el porcentaje de 10 donantes que muestran respuestas en los ensayos indicados.

[0360] Como se describe más adelante en el Ejemplo 15, la composición molecular del glicano de cadena ligera unido a N72 de A-1 y la farmacocinética resultante pueden cambiar dramáticamente dependiendo del huésped de expresión y del contenido de sialilación resultante del glicano Fab de cadena ligera unido a N72. Basándonos en los resultados de los ensayos EpiScreen reportados en las Tablas 35 a 38, planteamos la hipótesis de que la composición molecular del glicano de cadena ligera unido a N72 de

A-1 podría afectar la actividad observada de proliferación de células T fuera del objetivo descrita en este documento. Para probar esta idea, realizamos a continuación una EpiScreen de 10 donantes que mide la proliferación de células T utilizando A-1 derivado de ExpiCHO o CHO-S o sus variantes. Como se describe en los Ejemplos 14 y 15, el A-1 derivado de CHO-S tiene un contenido de sialilación con glicano N72 significativamente mayor que el material derivado de Expi293™ o ExpiCHO™. Los resultados de este EpiScreen se muestran en la Tabla 39. Los anticuerpos A-1 y 1.1.90-1 expresados en la línea celular CHO-S no mostraron proliferación de células T fuera del objetivo. Aunque el número de donantes en este análisis fue pequeño, estos datos sugirieron que la línea celular de expresión de A-1 y la composición de glicano de cadena ligera asociada a N72 podrían modular no solo la farmacocinética, sino también la actividad observada fuera del objetivo en el ensayo EpiScreen™.

[0361] Tabla 39: Resultados de la proliferación de células T de EpiScreen™ para 6 Abs anti-gp120 expresados en ExpiCHO™ o CHO-S probados en PBMC de 10 donantes.

Nombre	Lote #	Línea de Expresión Celular	incorporación de ³H-timidina (%)
1.1.54-1	6	ExpiCHO™	40
L-1	2	CHO-S	20
1.1.111-1	2	CHO-S	30
1.1.90-1	3	CHO-S	0
B-1	2	CHO-S	20
A-1	18	CHO-S	0
Exenatida	NA	NA	40
KLH	NA	NA	60

Las tasas de respuesta (%) indican el porcentaje de 50 donantes que muestran respuestas en los ensayos indicados.

[0362] Con base en los resultados preliminares mostrados en la Tabla 39, realizamos a continuación una EpiScreen™ de 50 donantes en un panel de 7 anticuerpos anti-gp120 que incluyen A-1 y variantes de los mismos expresados en líneas celulares ExpiCHO o CHO-S. Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla 40 y muestran que A-1

demuestra una muy baja proliferación de células T y liberación de IL2 cuando se genera utilizando líneas celulares CHO-S que incorporan un alto nivel de ácido siálico en el sitio de glicosilación de la cadena ligera unida a N72 (ver ejemplos 14-15). Los resultados demuestran además que las variantes seleccionadas de A-1 han reducido aún más las tasas de proliferación de células T cuando se producen y se prueban de la misma manera.

[0363] Tabla 40: Resultados de EpiScreen™ para 7 Abs anti-gp120 probados en PBMC de 50 donantes.

Nombre	Lote #	Línea de Expresión Celular	-incorporación de ³ H timidina (%)	Liberación de IL2 (%)	³ H + IL2 (%)
1.1.64-1	5	CHO-S	36	6	2
A-1	27	CHO-S	10	0	0
1.52.64-1	3	CHO-S	4	4	0
3.1.5-1	3	CHO-S	28	6	4
2.3.5-1	3	CHO-S	28	2	0
1.1.10-1	3	ExpiCHO™	22	10	4
L-1	7	CHO-S	12	4	2
Exenatida	NA	NA	38	20	10
KLH	NA	NA	98	94	92

Las tasas de respuesta (%) indican el porcentaje de 50 donantes que muestran respuestas en los ensayos indicados.

Ejemplo 12: Ensayos de unión *in vitro*

[0364] La farmacocinética (FC) y la farmacodinámica (FD) de la terapéutica de anticuerpos está mediada por la unión específica a proteínas diana a través de los dominios variables y/o por la unión a receptores Fc-gama (FcγR) en células inmunes innatas, receptor Fc neonatal (FcRn) sobre células endoteliales y proteína de complemento circulante C1q (Nimmerjahn y Ravetch. 2008. Nat. Rev. Immunol. 8: 34-47, Rogers et al. 2014. Immunol. Res. 59: 203-210, Kuo TT y Aveson VG. 2011 (MAb 3: 422-430). La ingeniería genética del dominio variable del anticuerpo o del dominio Fc puede afectar la unión a estos receptores e influir en la FC y la FD. Por lo tanto, evaluamos la afinidad relativa de los anticuerpos seleccionados descritos en el

presente documento utilizando una variedad de ensayos de unión *in vitro* comunes que incluyen resonancia de plasmón de superficie (SPR) y ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

- [0365]** Las constantes de disociación de unión *in vitro* (KD) de los anticuerpos seleccionados descritos en el presente documento para receptores de unión Fc (FcγRs, FcRn) humanos y de macaco cynomolgus (cyno) Fc se determinaron utilizando el Biosensor de plasmon de superficie (SPR) Biacore 4000 y los chips sensor C1 o CM4 (GE Healthcare). El FcRn biotinilado humano se adquirió de Immunitrack. El FcRn biotinilado de macaco cynomolgus y FcγRIIIB-NA1 humano y FcγRIIIB-NA2 humano se adquirieron de Acro Biosystems. Los FcγRIIA-167H, FcγRIIA-167R, FcγRIIA-176F, FcγRIIA-176V, FcγRIIB/C, FcγRI humanos, y los FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB y FcγRIII de macaco cynomolgus fueron adquiridos de R&D systems.
- [0366]** Para los ensayos de unión a FcRn humano, se acoplaron con amina 600 RU de estreptavidina a un chip sensor C1 usando un acoplamiento estándar NHS/EDC. El tampón de inmovilización fue PBS+Tween 20 al 0,005%, pH 7,4. La estreptavidina se preparó a 50 µg/ml en NaAc 10 mM pH 4,5. Los pasos de activación, acoplamiento y bloqueo se realizaron durante 10 minutos, cada uno a 10 µl/min. El FcRn biotinilado humano se capturó en aproximadamente 20 unidades relativas (RU). Las muestras de mAb A-1, A y 1.52.64-1 se analizaron para determinar su unión a la superficie FcRn utilizando una serie de concentración de dos veces hasta 1 µM. Los datos se recogieron a pH 6,0 y pH 7,4 por triplicado. Los datos de respuesta en estado estable se ajustaron a una isoterma de unión simple.
- [0367]** Los FcγRIIA y FcγRIIA humanos se acoplaron con amina a 4 densidades diferentes (aproximadamente 100 RU, aproximadamente 250 RU, aproximadamente 375 RU y aproximadamente 725 RU) en un chip sensor CM4. Las tres muestras de mAb fueron analizadas para determinar su unión en PBS pH 7,4 + Tween20 (0,005%) en un tampón en una serie de dilución de 2 veces hasta 1 µM. Cada serie de concentración de mAb se probó dos veces en cada una de las 4 superficies de densidades de receptores generando 8 conjuntos de datos para cada interacción. Los datos de respuesta en estado estable se ajustaron a una isoterma de unión simple.
- [0368]** El FcRIIB/C humano se acopló con amina a un chip sensor CM4 en tres niveles diferentes (50, 400 y 800 RU). Los tres mAb se probaron utilizando 2 µM como la concentración más alta en una serie de dilución doble. La serie de concentración se

realizó por triplicado para cada anticuerpo a través de las superficies del receptor de densidad baja, media y alta. Los datos de respuesta en estado estable se ajustaron a una isoterma de unión simple.

[0369] Para determinar las afinidades de unión a Fc γ RIIB humano, cada anticuerpo de prueba se acopló con amina a un chip sensor CM4 a dos densidades (aproximadamente 100 RU y aproximadamente 800 RU). Las muestras de Fc γ RIIB humano se analizaron para determinar su unión utilizando una serie de concentración doble hasta 0,5 μ M. Los datos de respuesta en estado estable se ajustaron a una isoterma de unión simple.

[0370] Para determinar las afinidades de unión a Fc γ RI humano, cada anticuerpo de prueba se acopló con amina a un chip sensor CM4 a dos densidades (aproximadamente 100 RU y aproximadamente 800 RU). Se probó la unión de Fc γ RI humano utilizando una serie de titulación de dos pasos (3 nM y 30 nM). Las respuestas se ajustaron a un modelo cinético simple.

[0371] Para determinar las afinidades de unión al FcRn del macaco cynomolgus, 600 RU de estreptavidina se acoplaron con amina a un chip sensor C1 utilizando un acoplamiento estándar NHS/EDC. El tampón de inmovilización fue PBS+Tween 20 al 0,005%, pH 7,4. La estreptavidina se preparó a 50 μ g/ml en NaAc 10 mM pH 4,5. Los pasos de activación, acoplamiento y bloqueo se realizaron durante 10 minutos, cada uno a 10 μ l/min. El FcRn biotinilado de cyno se capturó a aproximadamente 20 RU. Los anticuerpos se analizaron para determinar su unión a la superficie de FcRn utilizando una serie de concentración de dos veces hasta 1 μ M. Los datos se recogieron a pH 6,0 y pH 7,4 por triplicado. Los datos de respuesta en estado estable se ajustaron a una isoterma de unión simple.

[0372] Para determinar las afinidades de unión a Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, Fc γ RIII y Fc γ RI del macaco cynomolgus, cada anticuerpo de prueba se acopló con amina a un chip sensor CM4 a dos densidades (aproximadamente 100 RU y aproximadamente 800 RU). Los Fc γ RIIA y Fc γ RIIB de Cyno se probaron en una serie de dos concentraciones de hasta 1 μ M. El Fc γ RIII se probó en una concentración de dos veces hasta 500 nM. Se analizó la unión de Fc γ RI de Cyno utilizando una titulación de dos pasos (3 nM y 30 nM). Los datos de respuesta para Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, Fc γ RIII en estado estacionario se ajustaron a una isoterma de unión simple. Las respuestas para Fc γ RI se ajustaron a un modelo cinético simple.

[0373] El conjunto completo de constantes de unión determinadas por resonancia de plasmón de superficie (SPR) se muestra en la Tabla 41. Los datos muestran que las variantes del anticuerpo A con dominios Fc genéticamente modificados tienen una afinidad de unión mejorada para las proteínas FcγR y FcRn humanas y de Cyno.

[0374] Tabla 41: Constantes de unión al receptor Fc (KD) determinadas por SPR

Tipo-Alelo receptor FC	A	A-1	1.52.64-1
FcγRI Humano	0,107 ± 0,040 nM	0,002 ± 0,002 nM	0,0012 ± 0,0005 nM
FcγRI Cyno	0,038 ± 0,016 nM	0,005 ± 0,004 nM	0,005 ± 0,003 nM
FcγRIIA-167H Humano	1,8 ± 0,5 μM	131 ± 22 nM	221 ± 21 nM
FcγRIIA-167R Humano	3 ± 1 μM	130 ± 9 nM	199 ± 21 nM
FcγRIIA Cyno	2000 ± 1000 nM	1100 ± 80 nM	1180 ± 60 nM
FcγRIIB Humano	11 ± 0,8 μM	1,6 ± 0,2 μM	1,9 ± 0,2 μM
FcγRIIB Cyno	895 ± 50 nM	240 ± 9 nM	280 ± 32 nM
FcγRIIIA – 176V Humano	670 ± 40 nM	59 ± 4 nM	67 ± 6 nM
FcγRIIIA – 176F Humano	2,3 ± 0,6 μM	52 ± 4 nM	63 ± 5 nM
FcγRIIIB – NA1 Humano	2000 ± 1000 nM	59 ± 9 nM	64 ± 15 nM
FcγRIIIB – NA2 Humano	1500 ± 400 nM	56 ± 18 nM	55 ± 14 nM
FcγRIII Cyno	200 ± 70 nM	7,1 ± 0,7 nM	8 ± 2 nM
FcRn Humano pH 7,4	42 ± 1 μM	1,7 ± 0,3 μM	1,12 ± 0,08 μM
FcRn Humano pH 6,0	485 ± 43 nM	38 ± 3 nM	49 ± 5 nM
FcRn Cyno pH 7,4	12,8 ± 0,4 μM	4,3 ± 0,4 μM	5,3 ± 0,2 μM
FcRn Cyno pH 6,0	1100 ± 100 nM	16 ± 2 nM	22 ± 2 nM

[0375] Se realizó un ELISA de unión de respuesta a la dosis para determinar la afinidad de unión relativa a C1q de los anticuerpos descritos en el presente documento. Para realizar el ensayo, se recubrió una placa Maxisorp de 384 pocillos con 25 μl de solución de anticuerpo a 5 μg/ml en PBS pH 7,4 durante la noche a 4°C. Las placas se bloquearon luego con 75 μl de BSA al 1% en PBS durante 2 horas y se lavaron 4 veces con PBS+Tween 20 al 0,05% (PBST). A continuación, se añadieron a las placas 25 μl de una dilución en serie de tres veces de la proteína C1q humana en PBS+BSA al 5%. Las placas se incubaron con agitación a 600 rpm durante una hora, se lavaron 4 veces

con PBST y luego se agregaron 25 µl de anticuerpo policlonal conjugado anti-C1q-HRP en PBS +5% de BSA. Las placas se incubaron con agitación a 600 rpm durante 15 minutos, se lavaron 8 veces con PBST y luego se revelaron utilizando el sustrato 3,3', 5,5'-Tetrametilbencidina (TMB) y se inactivaron con HCl. Se leyó la absorbancia a 450 nM utilizando un lector de placas Spectramax m5 y los valores de EC50 se determinaron utilizando un ajuste de respuesta a la dosis de 4 parámetros.

[0376] Los valores medios de EC50 para el ELISA de unión a C1q se calcularon a partir de tres ensayos independientes y se muestran en la Tabla 42.

Tabla 42: valores de EC50 de unión a C1q determinados por ELISA (n = 3 ensayos)

Anticuerpo	EC50 de unión a C1q (nM)
A	2,2 ± 1,2 nM
A-1	> 100 nM
1.52.64-1	> 100 nM

[0377] Los resultados muestran que las variantes Fc modificadas del anticuerpo A han reducido significativamente la afinidad de unión a C1q.

[0378] Se realizó un ELISA de unión de respuesta a la dosis para determinar las afinidades de unión relativas a gp120 de los anticuerpos descritos en el presente documento. Para realizar el ensayo, se recubrió una placa Maxisorp de 384 pocillos con 25 µl de 5 µg/ml de gp120 y se incubó durante la noche a 4°C. La placa se lavó 4 veces con PBS al 0,05% de Tween 20 y se bloqueó con 75 µl de PBS al 5% de BSA durante 1 hora a temperatura ambiente mientras se agitaba a 600 rpm. Después del bloqueo, los pocillos se aspiraron y se agregaron 25 µL de una dilución en serie de 3 veces del anticuerpo primario y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación a 600 rpm. Luego, la placa se lavó 4 veces con PBS al 0,05% de Tween 20 y se añadieron 25 µl de HRP anti-IgG humana (H+L) de cabra, anticuerpo secundario diluido 1/10000 en PBS al 1% de BSA, y se incubó a temperatura ambiente, agitando a 600 rpm por 30 minutos. A continuación, la placa se lavó 4 veces con PBS al 0,05% de Tween 20 y se añadieron 25 µl de sustrato de TMB reciente. La placa se desarrolló durante 90 segundos con agitación a 600 rpm y antes de inactivarse

con 25 µl de HCl 1M. La absorbancia se leyó a A450 en un lector de placas Spectramax m5.

[0379] Los valores de EC50 promedio se calcularon a partir de tres ensayos ELISA independientes y se muestran en la Tabla 43.

[0380] Tabla 43: valores de EC50 de unión a gp120 determinados por ELISA

proteína gp120	A	A-1	1.52.64-1
Bal	0,05 ± 0,02 nM	0,06 ± 0,01 nM	0,07 ± 0,02 nM
CAAN	1,84 ± 0,22 nM	2,17 ± 0,56 nM	3,79 ± 1,26 nM
REJO	2,21 ± 0,44 nM	2,37 ± 0,68 nM	4,02 ± 0,45 nM

[0381] Los resultados sugieren que todos los anticuerpos probados se unen a la proteína gp120 del VIH con afinidades similares.

Ejemplo 13: Efectos de las mutaciones de Fc en la vida media en suero

[0382] En este ejemplo, las mutaciones Fc de IgG1 que mejoran la destrucción de células efectoras y/o que mejoran la unión de FcRn se evaluaron para determinar los efectos sobre la vida media en suero. Los datos concuerdan con la conclusión de que las mutaciones en el Fc de IgG1 mejoran la actividad destructora de las células efectoras (p. Ej., Ácido aspártico en la posición 239, ácido glutámico en la posición 332, alanina en la posición 236, leucina en la posición 330 según la numeración UE (DEAL)) puede acortar la vida media en suero *in vivo*. Dicha semivida reducida del suero puede recuperarse parcial o totalmente incorporando también mutaciones en el Fc de IgG1 que mejoran la unión a FcRn (por ejemplo, leucina en la posición 428 y serina en la posición 434 según la numeración de la UE (LS)).

[0383] Se administraron PGT121-WT, PGT121-DEAL, PGT121.60, PGT121-LS (descritos, por ejemplo, en WO 2017/106346), y A-1 de la presente solicitud a monos macacos cynomologus (Covance, TX) a 10 mg/kg o 0,5 mg/kg (A-1) a través de una única inyección intravenosa (IV) para caracterizar sus perfiles farmacocinéticos básicos (FC). Las muestras de suero recogidas de monos se analizaron utilizando un método bioanalítico de selectividad y sensibilidad suficientes para determinar los perfiles de concentración del suero en el tiempo y calcular los parámetros medios de FC en suero mediante un análisis de FC no compartimentado (NCA). El método bioanalítico utilizó antígeno clade B gp120 (Immune-tech, CA) como reactivo de

captura y anticuerpo anti-IgG humano de cabra conjugado con biotina (Southern Biotech, AL) como reactivo secundario, con estreptavidina marcado con SULFO-TAG (MesoScale Discovery, MD) para detección electroquímica.

[0384] Se usaron los perfiles medidos de concentración en suero en función del tiempo de PGT121-WT, PGT121-DEAL, PGT121.60, PGT121-LS y A-1, representados en la Figura 6, para calcular la media ($\pm$ D.E) representados en los parámetros FC en la tabla 44.

[0385] Tabla 44: Parámetros farmacocinéticos de PGT121-WT, PGT121-DEAL, PGT121.60, PGT121-LS y A-1 después de la administración IV en monos cynomolgus sin tratamiento previo (n = 3).

Artículo de prueba	Dosis (mg/kg IV)	AUC _{0-∞} (día*ug/mL)	Cl (mL/día/kg)	V _d (mL/kg)	t _{1/2} (día)
PGT121-WT	10	1510 $\pm$ 470	7,0 $\pm$ 1,9	105 $\pm$ 17,6	10,6 $\pm$ 1,3
PGT121-DEAL	10	1020 $\pm$ 167	9,9 $\pm$ 1,5	109 $\pm$ 20	7,7 $\pm$ 1,3
PGT121.60	10	1490 $\pm$ 377	7,0 $\pm$ 1,9	96 $\pm$ 19	9,7 $\pm$ 0,8
PGT121-LS	10	3540 $\pm$ 463	2,9 $\pm$ 0,4	82 $\pm$ 11	19,9 $\pm$ 2,1
A-1	0.5	70 $\pm$ 7,0	7,2 $\pm$ 0,7	91 $\pm$ 14	8,7 $\pm$ 0,8

[0386] El análisis de FC mostró que la inclusión de las mutaciones Fc (DEAL) en PGT121-WT impactó negativamente en la FC al aumentar la depuración (Cl) a 9,9 $\pm$ 1,5 mL/día/kg para PGT121-DEAL en relación con 7,0 $\pm$ 1,9 mL/día/kg para PGT121-WT y redujo la vida media (t_{1/2}) a 7,7 $\pm$ 1,3 días versus 10,6 $\pm$ 1,3 días para PGT121-WT. La inclusión de las mutaciones de unión a FcRn (LS) a los anticuerpos con un Fc que contiene las mutaciones DEAL (PGT121.60 y A-1), dio como resultado valores de Cl de 7,0 $\pm$ 1,9 y 7,2 $\pm$ 0,7 mL/día/kg y valores de t_{1/2} de 9,7 $\pm$ 0,8 y 8,7 $\pm$ 0,8 días, respectivamente, que son comparables a la FC de PGT121-WT. Mientras que la inclusión de LS solo a PGT121-WT redujo el Cl a 2,9 $\pm$ 0,4 mL/día/ kg y aumentó el t_{1/2} a 19,9 $\pm$ 2,1 días para PGT121-LS. El análisis de FC respalda que la introducción de las mutaciones que aumentan la Fc DEAL reduce la FC del anticuerpo (probablemente debido a la unión mejorada a FcRn), que puede recuperarse mediante la inclusión de las mutaciones de unión a LS FcRn.

Ejemplo 14. Evaluaciones del perfil de Glicano Fab de cadena ligera

[0387] Se utilizaron dos técnicas para aislar y analizar los perfiles de glicano Fab de cadena ligera en ausencia de glicanos Fc de cadena pesada potencialmente interferentes. El objetivo principal de estos experimentos fue comprender el porcentaje relativo de glicanos de cadena ligera que terminan con uno o más grupos de ácido siálico (denominado en adelante porcentaje de sialilación). El primer enfoque ("método 1") fue la espectrometría de masas de fase inversa de la cadena ligera intacta y reducida. En esta técnica, los cambios de masa observados en el espectro de masas deconvulsionado se asignan a la estructura de glicano conocida por las rutas biosintéticas de N-glicano que corresponden con el cambio de masa. La cuantificación relativa de las formas sialiladas se obtiene sumando las alturas máximas deconvueltas para las especies sialiladas y dividiendo este valor por el total de todas las alturas máximas sialiladas y no sialiladas. Un segundo método ("método 2") para cuantificar la sialilación en los glicanos Fab de cadena ligera se basó en la liberación enzimática selectiva de los glicanos Fc (en condiciones puramente acuosas) antes de los aislamientos de la proteína restante y la liberación de los glicanos Fab de la cadena ligera restante. Las alícuotas separadas correspondientes a los glicanos Fc y Fab se marcan luego con fluorescencia (Waters RapiFluor) y se analizan, identifican y cuantifican mediante cromatografía HILIC. Los valores de porcentaje de sialilación de Fab para múltiples anticuerpos descritos en este documento y analizados mediante una de estas técnicas se muestran a continuación en las Tablas 45A y 45B.

[0388] Tabla 45A. Evaluación del glicano Fab de Cadena ligera del anticuerpo A-1

Lote	14	10	7
Sistema de expresión	CHO-S	Tuna293™	ExpiCHO™
<u>ID Glicano</u>¹	% Área del pico	% Área del pico	% Área del pico
Picos desconocidos²	6,47	3,50	4,16
G0-GlcNAc	0,00	4,20	4,49
G0	0,91	55,97	52,43
G0F	0,00	1,25	1,52
G1F-GlcNAc	0,00	11,77	0,00
Man5	0,88	4,02	0,00

Lote	14	10	7
Sistema de expresión	CHO-S	Tuna293™	ExpiCHO™
<u>ID Glicano</u> ¹	% Área del pico	% Área del pico	% Área del pico
G1(a)	0,44	6,50	9,54
G1(b)	0,46	0,43	6,92
G1-GlcNAc	0,00	0,00	11,17
G1F(a)	0,27	0,00	0,00
G1F(b)	0,00	0,00	0,31
G1S	<u>0,00</u>	<u>1,88</u>	<u>0,87</u>
G2	0,00	7,42	8,59
G2F	6,14	0,00	0,00
G2S(a)	<u>0,28</u>	<u>1,79</u>	<u>0,00</u>
G2S(b)	<u>38,65</u>	<u>1,30</u>	<u>0,00</u>
G2FS	<u>0,67</u>	<u>0,00</u>	<u>0,00</u>
G2S2	<u>39,13</u>	<u>0,00</u>	<u>0,00</u>
G2FS2	<u>0,69</u>	<u>0,00</u>	<u>0,00</u>
G2S + 2 GlcNAc	<u>2,60</u>	<u>0,00</u>	<u>0,00</u>
G2S2+2GlcNAc(a)	<u>0,82</u>	<u>0,00</u>	<u>0,00</u>
G2S2+2GlcNAc(b)	<u>1,60</u>	<u>0,00</u>	<u>0,00</u>
Suma Glicanos Sialilados³	84,44	4,97	0,87

¹ Identificación y porcentajes de pico derivados del método de cromatografía líquida de liberación, etiquetado e interacción hidrófila (HILIC) selectiva con glicano fab (VL). Todas las identificaciones se basan en las masas monoisotópicas observadas y en las rutas biosintéticas conocidas; sin embargo, para algunas entradas son posibles variantes isoméricas.

² Total de picos desconocidos, del sistema y de reactivos.

³ Suma de glicanos sialilados; suma de N-glicanos identificados que terminan en uno o más residuos de ácido siálico (ácido N-acetilneuramínico) (subrayados).

[0389] Tabla 45B. Evaluación del glicano Fab de cadena ligera comparando los anticuerpos A-1 y 1.52.64-1

Nombre	Lote #	Línea celular	Porcentaje de Sialilación	Método
A-1	5	Expi293™	67/52	1/2

	7	ExpiCHO™	1/1	1/2
	10	Tuna293™	5	2
	14	CHO-S	84	2
	22	CHO-origin	73	1
1.52.64-1	18-PP21	CHO-origin	49	1
	14525-02	CHO-origin	83	1

¹ LC/MS Cadena ligera reducida

²Liberación selectiva de Glicano Fab, etiquetado y cromatografía HILIC

Ejemplo 15: Efectos de las mutaciones de Fv y los perfiles de glicosilación de Fv en la farmacocinética de anticuerpos

[0390] El anticuerpo A y varios anticuerpos manipulados descritos en el presente documento se administraron a monos macacos cynomolgus para caracterizar sus perfiles farmacocinéticos (FC). En ciertos casos, las variantes del anticuerpo A-1 se produjeron de forma transitoria o estable en diferentes líneas celulares de expresión para evaluar el impacto de la sialilación del glicano Fab unido a N72 en la PK. El porcentaje de sialilación de glicano Fab se determinó utilizando LCMS como se describe en el Ejemplo 14. Las muestras de suero recogidas de monos se analizaron utilizando un método bioanalítico de selectividad y sensibilidad suficientes para determinar los perfiles de concentración del suero en el tiempo y los parámetros medios de FC en suero mediante análisis no compartimentado de FC (NCA). El método bioanalítico utilizó antígeno clade B gp120 (Immune-tech, CA) como reactivo de captura y anticuerpo anti-IgG humano de cabra conjugado con biotina (Southern Biotech, AL) como reactivo secundario, con Estreptavidina marcado con SULFO-TAG (MesoScale Discovery, MD) para detección electroquímica.

[0391] La disposición *in vivo* del anticuerpo A y varias variantes modificadas por expresadas de forma transitoria en diferentes líneas celulares se caracterizó después de una única administración intravenosa (IV) en tres (n = 3) monos cynomolgus machos sin tratamiento previo por grupo (Covance, TX). La media de la desviación estándar (DE) medida en los perfiles de concentración en tiempo se muestra en la Figura 7. El análisis farmacocinético del Anticuerpo A expresado de forma transitoria en Expi293™ (ThermoFisher Scientific, MA) dosificado a 0,5 mg/kg IV mostró valores de depuración (Cl) de $17,9 \pm 1,0$ y su vida media correspondiente ($t_{1/2}$) de $8,9 \pm 1,7$

días, que fueron comparables al Anticuerpo A-1 Lote 3, expresado en Expi293™ en condiciones similares, con un Cl de $18,7 \pm 2,3$ mL/día/kg y $t_{1/2}$ de $7,6 \pm 0,3$ días (Tabla 46).

[0392] Los anticuerpos con glicanos Fab de dominio variable que contienen ácido siálico bajo o manosa alta pueden tener FC alterada (Liu L. 2015. J. Pharm. Sci. 104: 1866-1884). Las composiciones de glicano pueden alterarse como resultado de las condiciones de expresión de la proteína, por lo tanto, la disposición *in vivo* de A-1 se evaluó utilizando lotes adicionales expresados de forma transitoria caracterizados por su % de contenido de sialilación de glicano Fab, a saber, CHO-S (Lote 14), CHO-origin (Lote 22) (Sigma-Aldrich, MO), y Tuna293™ (Lote 10) (LakePharma, CA), y ExpiCHO™ (Lote 7) (ThermoFisher Scientific, MA). Los anticuerpos se caracterizaron después de una única dosis intravenosa de 0,5 mg/kg (Lote 14, 22 y 10) o 5,0 mg/kg (Lote 7) en monos cynomolgus machos sin tratamiento previo (Covance, TX). En la Figura 7 se muestran los perfiles medidos de la concentración de suero en el tiempo ($\pm$ DE) de cada lote de Anticuerpo A-1. El lote 7 fue la dosis normalizada para comparación directa. El análisis farmacocinético de los lotes del anticuerpo A-1 analizados mostró una FC variable basada en el % de contenido de sialilación de Fab (Tabla 46). El Anticuerpo A-1 Lote 14 con un 84% de sialilación con glicano Fab tuvo el valor de depuración (Cl) más bajo de $7,2 \pm 0,7$ mL/día/kg, mientras que el Cl fue progresivamente más rápido con el Anticuerpo A-1 Lote 22 (73%) con un Cl de $10,7 \pm 1,7$, Anticuerpo A-1 Lote 3 con un Cl de $18,7 \pm 2,3$ mL/día/kg, Anticuerpo A-1 Lote 10 (5%) con un Cl de $68,7 \pm 19,8$ mL/día/kg, y Anticuerpo A -1 Lote 7 (<1%) con un Cl de $120 \pm 46,7$ mL/día/kg. Los datos respaldan las condiciones de expresión de proteínas que pueden afectar la composición del glicano Fab y la FC resultante.

[0393] Tabla 46: Farmacocinética del anticuerpo A y varias variantes modificadas después de la administración intravenosa en monos cynomolgus machos sin tratamiento previo (n = 3).

Artículo de prueba	Sistema de expresión	Lote	Dosis IV (mg/kg)	Cl (mL/día/kg)	% Sialilación Fab
A	Expi293™	1	0,5	$17,9 \pm 1,0$	ND
A-1	Expi293™	3	0,5	$18,7 \pm 2,3$	ND
A-1	CHO-S	14	0,5	$7,2 \pm 0,7$	84

Artículo de prueba	Sistema de expresión	Lote	Dosis IV (mg/kg)	CI (mL/día/kg)	% Sialilación Fab
A-1	CHO-origin	22	0,5	10,7 ± 1,7	73
A-1	Tuna293 TM	10	0,5	68,7 ± 20	5
A-1	ExpiCHO TM	7	5	120 ± 47	<1
1.1.54-1	ExpiCHO TM	3	5	12 ± 1	ND
1.37.51-1	ExpiCHO TM	3	5	15 ± 12	ND

ND = no determinado

[0394] Para evaluar el impacto de las modificaciones de la proteína destinadas a eliminar el dominio variable del glicano unido a N72 y la poliespecificidad, se evaluó la FC *in vivo* de 1.1.54-1 y 1.37.51-1 (dos anticuerpos sin el glicano unido a N72). Ambos anticuerpos se expresaron de forma transitoria en el sistema de expresión de células de mamíferos ExpiCHOTM en condiciones similares que dieron como resultado una FC reducida de A-1 (lote 7, anterior). Los anticuerpos se caracterizaron después de una única dosis en bolo IV de 5 mg/kg a tres monos cynomolgus machos sin tratamiento previo (Covance, TX). El análisis de FC (Tabla 46) demostró que 1.1.54-1 y 1.37.51-1 eran comparables en CI (12 ± 1 y 15 ± 12 mL/día/kg, respectivamente), pero mejoraron significativamente con respecto al lote 7 de A-1 (CI de 120 ± 47 mL/día/kg), respaldando que las modificaciones en las proteínas que eliminan el dominio variable del glicano unido a N72 puede mejorar la FC de las variantes de anticuerpos descritas en este documento. La eliminación del glicano no logró la misma depuración que los lotes altamente sialilados, lo que respalda que el glicano unido a N72 pueda estar presente para reducir las interacciones de proteínas no específicas.

[0395] La FC de 1.52.64-1 (Lote 4) derivada de la expresión transitoria en CHO-S, o 1.52.64-1 de un conjunto estable de células CHO-origin (Lote 18-PP21) o de una línea celular CHO-origin seleccionada clonalmente (Lote 14525-32) se estudió después de una única administración intravenosa en monos cynomolgus machos y hembras sin tratamiento previo (n = 3). La media ± DE de los perfiles de concentración del suero en el tiempo en el día 0-14 se presentan en la Figura 8. Los resultados de la NCA se muestran en la Tabla 47. 1.52.64-1 (Lote 4) contenía aproximadamente un 75% de sialilación de Fab. El 1.52.64-1 lote 4 administrado a 0,5 mg/kg IV en bolo lento dio como resultado una depuración en el mono cynomolgus de 7,8 ± 0,6 mL/día/kg;

equivalente a A-1 Lote 14 ($7,2 \pm 0,7$ mL/día/kg) expresado en CHO-S en condiciones similares.

[0396] Tabla 47: Parámetros farmacocinéticos de tres lotes de 1.52.64-1 después de administraciones por vía intravenosa en monos cynomolgus sin tratamiento previo machos y hembras (n = 3).

Sistema de expresión	Lote	Dosis IV (mg/kg)	Cl (mL/día/kg)	% Sialilación Fab
Transfección transitoria CHO-S	Lote 4	0,5	$7,8 \pm 0,6$	75
Conjunto estable CHO-origin	Lote 18-PP21	30	$20,8 \pm 9,5$	49
Clon estable CHO-origin	Lote 14525-32	30	$7,9 \pm 1,3$	84

[0397] El 1.52.64-1 lote 18-PP21 produjo un material con aproximadamente 49% de sialilación de Fab, mientras que el lote 14525-32 produjo un material con aproximadamente un 84% de sialilación de Fab del sistema de expresión estable CHO-origin. 1.52.64-1 lote 18-PP21 y el lote 14525-32 se administraron mediante una infusión intravenosa de 30 minutos a 30 mg/kg. El análisis de FC reveló que el Lote 18-PP21 había reducido la exposición en relación con el lote 14525-32 debido al aumento de depuración de $20,8 \pm 9,5$ mL/día/kg en comparación con $7,9 \pm 1,3$ mL/día/kg, respectivamente. La depuración incrementada es consistente con el % reducido de sialilación de glicano Fab (49% vs 84%). La totalidad de las evaluaciones de FC preclínicas demuestran que las variantes de anticuerpo A que contienen una estructura de glicano Fab requieren condiciones de producción de proteínas controladas para producir anticuerpos con una alta sialilación de glicano Fab (por ejemplo, $\geq 75\%$) que logrará la farmacocinética de anticuerpos deseable.

Ejemplo 16: Selección de líneas celulares de alta sialilación

[0398] En vista de los datos y análisis anteriores, aislamos líneas celulares para producir anticuerpos altamente sialilados. Para lograr esto, el desarrollo de la línea celular (CLD) se desvió hacia la identificación de líneas celulares que expresan anticuerpos anti-gp120 altamente sialilados, como se describe en este documento. Brevemente, la línea celular de desarrollo basada en CHO se transfectó con un vector que codifica las cadenas ligera y pesada del huésped de las variantes de anticuerpos descritas en el presente documento. Se evaluaron múltiples conjuntos estables para el rendimiento del biorreactor y la calidad del producto (incluido el % de sialilación). Se seleccionaron grupos estables que expresaban anticuerpos con un alto nivel de sialización (por ejemplo, al menos aproximadamente 75% de sialilación) para la generación de clones. Con el fin de sesgar aún más el aislamiento de las líneas celulares clonales hacia una mayor sialilación, las líneas celulares clonales generadas a partir del conjunto estable parental con el % más alto de sialización (aproximadamente el 95% de sialilación) se representaron en exceso en todo el flujo de trabajo de la generación de clones. Se evaluaron múltiples líneas celulares clonales para determinar el rendimiento del biorreactor y la calidad del producto (incluido el % de sialilación) y se seleccionó una línea celular clonal que expresaba un anticuerpo altamente sialilado (>85%) como la línea celular principal para la fabricación del banco de células maestras (MCB).

OTRAS REALIZACIONES

[0399] Aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.