**ANTICUERPOS PROCOAGULANTES MEJORADOS**

**INCORPORACIÓN MEDIANTE REFERENCIA DEL LISTADO DE SECUENCIAS**

La presente solicitud se presenta con un Listado de secuencias en formato electrónico. Todo el contenido del listado de secuencias se incorpora a la presente mediante referencia.

**ANTECEDENTES**

En pacientes con una coagulopatía, tal como en seres humanos con hemofilia A y B, varios pasos de la cascada de coagulación se vuelven disfuncionales debido, por ejemplo, a la ausencia o presencia insuficiente de un factor de coagulación funcional. Dicha disfunción de una parte de la cascada de coagulación provoca una coagulación sanguínea insuficiente y sangrados potencialmente mortales, o daño en los órganos internos, como las articulaciones.

La deficiencia del Factor VIII de coagulación (FVIII), comúnmente denominada hemofilia A, es un trastorno hemorrágico congénito que afecta a aproximadamente 420 000 personas en todo el mundo, de las cuales alrededor de 105 000 tienen un diagnóstico actualmente.

Los pacientes con hemofilia A pueden recibir terapia de reemplazo del factor de coagulación, tal como FVIII exógeno. El tratamiento convencional consiste en la terapia de reemplazo, proporcionada como profilaxis o tratamiento a demanda de episodios de sangrado. Hasta hace poco tiempo, el tratamiento profiláctico para un paciente con hemofilia A grave era de hasta tres inyecciones intravenosas/semana de FVIII derivado de plasma o FVIII recombinante o variantes de acción prolongada de estos.

Sin embargo, esos pacientes corren el riesgo de desarrollar anticuerpos neutralizantes, denominados inhibidores, contra esos factores exógenos, lo que hace

que la terapia anteriormente eficiente sea ineficaz. Los pacientes con hemofilia A con inhibidores constituyen un ejemplo no taxativo de una coagulopatía que es parcialmente congénita y parcialmente adquirida. Los pacientes que han desarrollado inhibidores del FVIII no pueden ser tratados con terapia de reemplazo convencional. Los factores de coagulación exógenos solo se pueden administrar por vía intravenosa, lo que implica grandes inconvenientes y molestias para los pacientes. Por ejemplo, los lactantes y niños pequeños pueden necesitar tener catéteres intravenosos insertados quirúrgicamente en una vena torácica, para garantizar el acceso venoso. Esto los deja en un gran riesgo de desarrollar infecciones bacterianas.

En una persona con sangrado, la coagulación se inicia mediante la formación del complejo Factor tisular/Factor VIIa (TF/FVIIa) cuando el TF extravascular se expone al FVII activado (FVIIa) en la sangre. La formación del complejo TF/FVIIa conduce a la activación del Factor X (FX) de coagulación que se transforma en Factor Xa de coagulación activado (FXa) que, junto con el Factor V de coagulación activado (FVa), genera una cantidad limitada de trombina, lo cual a su vez activa las plaquetas en sangre. Las plaquetas activadas colaboran con la formación del complejo tenasa compuesto por Factor VIII activado (FVIIIa) y Factor IX de coagulación activado (FIXa). El complejo tenasa es un catalizador muy eficiente de la activación del FX y el FXa generado en este segundo paso sirve como la proteasa activa en el complejo FVa/FXa protrombinasa que es responsable del estallido final de trombina. La trombina escinde el fibrinógeno para generar monómeros de fibrina, que se polimerizan para formar una red de fibrina que sella el vaso con fuga y detiene el sangrado. El estallido rápido y extenso de trombina es un requisito previo para la formación de un coágulo de fibrina sólido y estable.

Una formación inadecuada de FXa y una disminución de la generación de trombina

causada por la reducción o ausencia de la actividad de FVIII es el motivo detrás de la diátesis hemorrágica en pacientes con hemofilia A.

Como se mencionó, la conversión proteolítica de FX en su forma enzimáticamente activa FXa puede lograrse mediante el complejo activador de FX intrínseco que comprende FIXa y su cofactor FVIIIa. La unión al cofactor aumenta la actividad enzimática de FIXa en aproximadamente cinco órdenes de magnitud y se cree que se logra a través de múltiples mecanismos según lo delineado por Scheiflinger *et al.* (2008) *J Thromb Haemost*, 6:315-322. En particular, se ha descubierto que el FVIIIa estabiliza una conformación de FIXa que tiene una actividad proteolítica aumentada hacia el FX (Kolkman JA, Mertens K (2000) *Biochemistry*, 39:7398-7405, Zögg T, Brandstetter H (2009) *Biol Chem,* 390:391-400). En función de esta observación y de darse cuenta de que los anticuerpos son proteínas de unión versátiles capaces de imitar una variedad de interacciones proteína-proteína, Scheiflinger *et al.* realizaron una examinación de anticuerpos agonistas anti-FIXa caracterizados por una capacidad de mejorar la activación del FX por parte del FIXa en presencia de una superficie fosfolipídica y calcio, pero en ausencia del cofactor natural FVIIIa. A partir de una examinación de 5280 sobrenadantes de hibridomas, se encontró que 88 produjeron anticuerpos que presentaban diversos grados de actividad agonista de FIXa, cf. EP1220923 B1 y EP1660536 B1. Con respecto a la cinética de la activación del FX y la capacidad de estimular la generación de trombina en plasma humano con deficiencia de FVIII, en EP1660536 B1 se apunta constantemente al anticuerpo anti-FIXa 224F3 como el anticuerpo más eficiente.

Recientemente, un nuevo fármaco, emicizumab (HEMLIBRA®), también conocido como ACE910, ha sido aprobado para el tratamiento profiláctico subcutáneo de la hemofilia A con o sin inhibidores contra los factores de la terapia de reemplazo

convencional. El emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, biespecífico, anti-FIX(a)/anti-FX(a) desarrollado por Chugai Pharmaceuticals/Roche Pharmaceuticals para el tratamiento de la hemofilia A. El emicizumab está diseñado para imitar la función del cofactor FVIII (véase Sampei *et al.*: (2013) *PLoS One*, 8, e57479 y WO2012067176); sin embargo, algunos pacientes han desarrollado inhibidores contra el emicizumab, lo cual vuelve ineficaz al tratamiento con este compuesto.

Todavía hay muchas necesidades médicas insatisfechas en la comunidad con hemofilia, en particular, y en sujetos con coagulopatías, en general, y la presente invención se relaciona con compuestos mejorados capaces de sustituir el FVIII y, por lo tanto, ser útiles para el tratamiento de una coagulopatía tal como la hemofilia A.

**COMPENDIO**

La presente invención se refiere a compuestos, que sirven como un sustituto del Factor VIII (FVIII) de coagulación en pacientes que sufren una coagulopatía y, en particular, en pacientes que carecen de FVIII funcional, tales como pacientes con hemofilia A, incluidos los pacientes con hemofilia A con inhibidores.

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos capaces de mejorar la generación de FXa y, por lo tanto, restaurar parcial o completamente la coagulación en pacientes que carecen de FVIII funcional.

En un aspecto, el compuesto es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este. En un aspecto de ese tipo, el compuesto es un anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este tal como un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión al antígeno de este.

En un aspecto particular, la invención se refiere a anticuerpos procoagulantes o un

fragmento de unión al antígeno de estos que sirven como sustitutos del FVIII en pacientes que carecen de FVIII funcional, tales como pacientes con hemofilia A.

En uno aspecto de ese tipo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse al FIX(a) y aumenta la actividad enzimática del FIXa hacia el FX, con la opción de poder también unirse al FX.

En un aspecto, la invención se refiere a un anticuerpo procoagulante o fragmento de unión al antígeno de este que es capaz de unirse al FIX(a) y FX(a), lo cual incluye anticuerpos procoagulantes biespecíficos o fragmentos de unión al antígeno de estos que aumentan la actividad enzimática del FIXa hacia el FX.

En un aspecto, la invención se refiere a un anticuerpo biespecífico procoagulante o fragmento de unión al antígeno de este que es capaz de unirse al FIX(a) y FX(a).

Un aspecto adicional de la invención se refiere a los anticuerpos de componente individual (intermedios) o fragmentos de unión al antígeno de estos que son parte de un anticuerpo procoagulante, tal como un anticuerpo anti-FIX(a) particular o fragmento de unión al antígeno de este o un anticuerpo anti-FX(a) particular o fragmento de unión al antígeno de este.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a la fabricación de los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de estos —y sus componentes (intermedios)— tal como se describe en la presente.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un anticuerpo que compite con un anticuerpo procoagulante o fragmento de unión al antígeno de este, tal como se describe en la presente, para la unión al FIX(a) y/o FX(a).

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que comparte residuos de epítopos o residuos de puntos calientes de epítopos en el FIX(a) y/o FX(a) con un anticuerpo procoagulante o fragmento de unión

al antígeno de este, tal como se describe en la presente.

Un aspecto adicional de la invención se dirige a los anticuerpos procoagulantes o fragmentos de unión al antígeno de estos descritos en la presente para la prevención y/o el tratamiento de una coagulopatía, una enfermedad que acompaña a la coagulopatía, o una enfermedad causada por la coagulopatía. En un aspecto, la coagulopatía es la hemofilia A con o sin inhibidores.

Incluso otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo procoagulante o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente formulado para la administración de dicho anticuerpo para la prevención y/o el tratamiento de una coagulopatía, tal como hemofilia A con o sin inhibidores, así como también un dispositivo de inyección con contenido de este.

Un aspecto adicional de la invención se dirige a un kit que comprende (i) un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente tal como un anticuerpo biespecífico y (ii) instrucciones de uso.

La invención puede resolver además otros problemas que resultarán evidentes a partir de la descripción de las modalidades ilustrativas.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

Las **Figuras 1A-D** muestran alineaciones de secuencias que representan dominios variables de cadena pesada y ligera de los anticuerpos de IgG anti-FIX(a) (Figura 1A y 1B) y anti-FX(a) (Figura 1C y 1D) como se describe en la presente. Las secuencias de CDR1, 2 y 3 están resaltadas en negrita y subrayadas en la secuencia superior, y son representativas de las secuencias restantes.

La **Figura 2** muestra los resultados de la prueba de generación de trombina (TGT, por sus siglas en inglés) a partir de los anticuerpos biespecíficos bimAb05-0745, bimAb05-

3761, bimAb05-3769, bimAb05-0746, bimAb05-2112, bimAb05-2113, bimAb05-2114 y ACE910 en plasma con pocas plaquetas (PPP) con hemofilia A activado por factores tisulares humanos. El experimento se realizó como se describirá en el Ejemplo 16. Las líneas punteadas indican el nivel máximo de trombina (nM) observado en ausencia de anticuerpos en PPP con HA y PPP normal, respectivamente, y con su desviación estándar indicada por las líneas punteadas. Los perfiles de bimAb05-0745, bimAb05-3761, bimAb05-3769, bimAb05-0746, bimAb05-2112, bimAb05-2113 y bimAb05-2114 se indican mediante triángulos que apuntan hacia abajo, mientras que los de ACE910 se indican mediante triángulos que apuntan hacia arriba. Los resultados se muestran como media ± desviación estándar de al menos tres experimentos independientes.

La **Figura 3** muestra los resultados de la prueba de generación de trombina (TGT) a partir de los anticuerpos biespecíficos bimAb05-0745, bimAb05-3761, bimAb05-3769, bimAb05-0746, bimAb05-2112, bimAb05-2113, bimAb05-2114 y ACE910 en plasma rico en plaquetas (PRP) con hemofilia A activado por factores tisulares humanos. El experimento se realizó como se describirá en el Ejemplo 16. Las líneas punteadas indican el nivel máximo de trombina (nM) observado en ausencia de anticuerpos en PRP con HA y PRP normal, respectivamente, y con su desviación estándar indicada por las líneas punteadas. Los perfiles de bimAb05-0745, bimAb05-3761, bimAb05-3769, bimAb05-0746, bimAb05-2112, bimAb05-2113 y bimAb05-2114 se indican mediante triángulos que apuntan hacia abajo, mientras que los de ACE910 se indican mediante triángulos que apuntan hacia arriba. Los resultados se muestran como media ± desviación estándar de al menos tres experimentos independientes.

La **Figura 4** muestra resultados de experimentos de agrupamiento de anticuerpos en un sistema Octet Fortebio mediante el uso de una configuración en tándem modificada. En resumen, se capturó FIXa humano biotinilado en puntas con

estreptavidina. Luego, el FIXa capturado se saturó mediante una exposición inicial a un primer (1.º) anticuerpo anti-FIXa bivalente, seguida por una segunda exposición a una mezcla equimolar del primer (1.º) anticuerpo y un segundo (2.º) anticuerpo anti-FIXa bivalente. Se muestran las respuestas de unión para cada una de las tres fases, así como la identidad de los anticuerpos utilizados.

La **Figura 5** muestra resultados de experimentos de agrupamiento de anticuerpos en un sistema Octet Fortebio mediante el uso de una configuración en tándem modificada. En resumen, se capturó FXa humano biotinilado en puntas con estreptavidina. Luego, el FXa capturado se saturó mediante una exposición inicial a un primer (1.º) anticuerpo anti-FXa bivalente, seguida por una segunda exposición a una mezcla equimolar del primer (1.º) anticuerpo y un segundo (2.º) anticuerpo anti-FXa bivalente. Se muestran las respuestas de unión para cada una de las tres fases, así como la identidad de los anticuerpos utilizados.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS SECUENCIAS**

La SEQ ID NO:1 representa la secuencia de aminoácidos del Factor IX de coagulación humano.

La SEQ ID NO:2 representa la secuencia de aminoácidos del Factor X de coagulación humano.

Las SEQ ID NOs:3-1194 y 1202-1249 representan las secuencias de los dominios variables de cadena pesada (VH) y dominios variables de cadena ligera (VL) y regiones determinantes de complementariedad (CDR) de los anticuerpos monoclonales (mAb) anti-FIX(a) y anti-FX(a) descritos en la presente.

La SEQ ID NO:1195 representa la región constante de cadena pesada de IgG4

humana con S228P y truncamiento de lisina en el extremo C.

La SEQ ID NO:1196 representa la región constante de cadena pesada de IgG4 humana con S228P, F405L, R409K y truncamiento de lisina en el extremo C.

La SEQ ID NO:1197 representa la región constante de cadena ligera kappa humana.

La SEQ ID NO:1198 representa la región constante de cadena pesada de IgG1 humana con F405L y truncamiento de lisina en el extremo C.

La SEQ ID NO:1199 representa la región constante de cadena pesada de IgG1 humana con K405R y truncamiento de lisina en el extremo C.

La SEQ ID NO:1200 representa una etiqueta His del extremo N.

La SEQ ID NO:1201 representa un enlazador de GS.

Las tablas en el Ejemplo 6 enlazan las SEQ ID NOs a anticuerpos (de componentes) individuales anti-FIX(a) y anti-FX(a) y anticuerpos biespecíficos de la invención.

**DESCRIPCIÓN**

En sujetos con una coagulopatía, tales como seres humanos con hemofilia A, la cascada de coagulación se vuelve disfuncional debido a la ausencia o presencia insuficiente de FVIII funcional. Dicha disfunción de una parte de la cascada de coagulación provoca una coagulación sanguínea insuficiente y sangrados potencialmente mortales, o daño en los órganos internos, como las articulaciones. La presente invención se refiere a compuestos, que sirven como un sustituto del Factor VIII (FVIII) de coagulación en pacientes que sufren una coagulopatía y, en particular, en pacientes que carecen de FVIII funcional, tales como pacientes con hemofilia A, incluidos los pacientes con hemofilia A con inhibidores. En un aspecto, un compuesto de ese tipo es un anticuerpo.

En particular, los inventores de la presente invención han identificado sorprendentemente anticuerpos que imitan la actividad del cofactor FVIII con alta potencia y eficacia. En un aspecto particular, la invención se refiere a anticuerpos procoagulantes que sirven como sustitutos del FVIII en pacientes que carecen de FVIII funcional, tales como pacientes con hemofilia A. En un aspecto de ese tipo, los anticuerpos procoagulantes se unen a y aumentan la actividad enzimática del Factor IXa de coagulación (FIXa) hacia el Factor X de coagulación (FX), con la opción de unirse también al FX. En un aspecto de ese tipo, los anticuerpos de la invención son anticuerpos biespecíficos capaces de unirse al FIX/FIXa y FX.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a los anticuerpos de componente individual (intermedios) o fragmentos de unión al antígeno de estos que son parte de un anticuerpo procoagulante multiespecífico, tal como un anticuerpo anti-FIX(a) particular o fragmento de unión al antígeno de este o un anticuerpo anti-FX(a) particular o fragmento de unión al antígeno de este.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a la fabricación de los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de estos —y sus componentes (intermedios)— tal como se describe en la presente.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un anticuerpo que compite con un anticuerpo procoagulante o fragmento de unión al antígeno de este, tal como se describe en la presente, para la unión al FIX(a) y/o FX(a).

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que comparte residuos de epítopos o residuos de puntos calientes de epítopos en el FIX(a) y/o FX(a) con un anticuerpo procoagulante o fragmento de unión al antígeno de este, tal como se describe en la presente.

En un aspecto, el anticuerpo es un anticuerpo humano o humanizado, tal como un anticuerpo biespecífico humano o humanizado.

Un aspecto adicional de la invención se dirige a los anticuerpos procoagulantes o fragmentos de unión al antígeno de estos descritos en la presente para la prevención y/o el tratamiento de una coagulopatía, una enfermedad que acompaña a la coagulopatía, o una enfermedad causada por la coagulopatía. En un aspecto, la coagulopatía es la hemofilia A con o sin inhibidores.

Incluso otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo procoagulante o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente formulado para la administración de dicho anticuerpo para la prevención y/o el tratamiento de una coagulopatía, tal como hemofilia A con o sin inhibidores, así como también un dispositivo de inyección con contenido de este.

Un aspecto adicional de la invención se dirige a un kit que comprende (i) un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este como se describe en la presente tal como un anticuerpo biespecífico y (ii) instrucciones de uso.

**Factor IX de coagulación**

El Factor IX de coagulación (FIX) es un factor de coagulación dependiente de la vitamina K con similitudes estructurales con el Factor VII, la protrombina, el Factor X y la Proteína C. El FIX circula en el plasma como un zimógeno de cadena simple (SEQ ID NO:1). La forma de zimógeno circulante consiste en 415 aminoácidos divididos en cuatro dominios distintos que comprenden un dominio rico en ácido γ-carboxiglutámico (Gla) del extremo N, dos dominios de EGF y un dominio de serina proteasa similar a la tripsina del extremo C. La activación del FIX se produce mediante la proteólisis limitada en Arg145 y Arg180 para liberar el péptido de activación (residuos 146 a 180 de la SEQ ID NO:1). Por lo tanto, el FIX activado (FIXa) está compuesto por los residuos 1-145 de la SEQ ID NO:1 (cadena ligera) y los residuos 181-415 de la SEQ ID NO:1 (cadena pesada).

Las moléculas de FIX circulantes comprenden por lo tanto el zimógeno del FIX y la forma activada del FIX que se denominan generalmente en la presente FIX y FIXa con referencia a la SEQ ID NO:1.

El Factor IX activado se denomina Factor IXa o FIXa. La expresión “FIX (SEQ ID NO:1) y/o la forma activada de este (FIXa)” también puede expresarse como “FIX/FIXa” o simplemente “FIX(a)”.

El FIXa es una serina proteasa similar a la tripsina que desempeña un papel clave en la hemostasia al generar, como parte del complejo tenasa, la mayor parte del Factor Xa necesario para apoyar la formación adecuada de trombina durante la coagulación.

El FIX está representado en la presente por la SEQ ID NO:1 correspondiente a la forma alélica Ala148 del FIX humano (Anson *et al.* EMBO J. 1984 3:1053-1060; McGraw *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA. 1985 82:2847-2851; Graham *et al*. Am. J. Hum. Genet. 1988 42:573-580). En la presente invención, se pretende que el FIX

abarque todas las variantes naturales de FIX, tales como la variante T148 (ID de Uniprot: P00740).

**Factor X de coagulación**

El FX es un factor de coagulación dependiente de la vitamina K con similitudes estructurales con el Factor VII, la protrombina, el FIX y la proteína C. El FX circula en plasma como un zimógeno de cadena doble que incluye los residuos 1-139 de la SEQ ID NO:2 (cadena ligera) y los residuos 143-448 de la SEQ ID NO:2 (cadena pesada). El zimógeno del FX humano comprende cuatro dominios distintos que comprenden un dominio rico en ácido gamma-carboxiglutámico (Gla) del extremo N (residuos 1-45), dos dominios de EGF, EGF1 (residuos 46-82) y EGF2 (residuos 85-125), respectivamente, y un dominio de proteasa de serina similar a la tripsina del extremo C (residuos 195-448). La activación del FX se produce mediante proteólisis limitada en Arg194, lo que da como resultado la liberación del péptido de activación (residuos 143-194). Por lo tanto, el FX activado (FXa) está compuesto por los residuos 1-139 de la SEQ ID NO:2 (cadena ligera) y los residuos 195-448 de la SEQ ID NO:2 (cadena pesada activada). Las moléculas del Factor X circulante comprenden por lo tanto el zimógeno del FX y la forma activada del FX que se denominan generalmente en la presente FX y FXa, respectivamente, con referencia a la SEQ ID NO:2. En la presente invención, se pretende que el FX abarque todas las variantes naturales del FX. La expresión “FX (SEQ ID NO:2) y/o la forma activada de este (FXa)” también puede expresarse como “FX/FXa” o simplemente “FX(a)”.

**Anticuerpos**

El término “anticuerpo” en la presente se refiere a una proteína, derivada de una secuencia de inmunoglobulina, que es capaz de unirse a un antígeno o una porción de este. El término anticuerpo incluye, pero no se limita a, anticuerpos de longitud

completa de cualquier clase (o isotipo), es decir, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM y/o IgY. El término anticuerpo incluye —pero no se limita a— anticuerpos que son bivalentes, tales como anticuerpos biespecíficos.

Los anticuerpos naturales de longitud completa comprenden al menos cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas (HC) y dos cadenas ligeras (LC) que se conectan mediante enlaces disulfuro. En algunos casos, los anticuerpos naturales comprenden menos de cuatro cadenas, como en el caso de los IgNAR que se encuentran en Chondrichthyes. Una clase de inmunoglobulinas de particular interés farmacéutico son las IgG. En los seres humanos, la clase IgG puede dividirse en cuatro subclases IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, en función de la secuencia de sus regiones constantes de cadena pesada. Las cadenas ligeras pueden dividirse en dos tipos, cadenas kappa y lambda, en función de las diferencias en su composición de secuencia. Las moléculas de IgG están compuestas por dos cadenas pesadas, interconectadas por dos o más enlaces disulfuro, y dos cadenas ligeras, cada una unida a una cadena pesada mediante un enlace disulfuro. Una cadena pesada de IgG puede comprender un dominio variable de cadena pesada ($V_H$) y hasta tres dominios constantes de cadena pesada ($C_H$): $C_H1$, $C_H2$ y $C_H3$. Una cadena ligera puede comprender un dominio variable de cadena ligera ($V_L$) y un dominio constante de cadena ligera ($C_L$). Las regiones $V_H$ y $V_L$ pueden subdividirse de manera adicional en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR) o regiones hipervariables (HvR), intercaladas con regiones más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Los dominios $V_H$ y $V_L$ típicamente están compuestos por tres CDR y cuatro FR, que se disponen desde el extremo amino hasta el extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Los dominios variables de cadena pesada y ligera que contienen las regiones hipervariables (CDR) forman una estructura que es

capaz de interactuar con un antígeno, mientras que la región constante de un anticuerpo puede mediar en la unión de la inmunoglobulina a los tejidos o factores del hospedador, lo cual incluye, pero no se limita a, varias células del sistema inmunitario (células efectoras), receptores de Fc y el primer componente, C1q, del complejo C1 del sistema del complemento clásico.

Los anticuerpos de la invención pueden ser anticuerpos monoclonales (mAb), en el sentido de que representan un conjunto de secuencias de dominio variable de cadena pesada y ligera únicas tal como se expresan a partir de un único linfocito B o una población clonal de linfocitos B. Los anticuerpos de la invención pueden producirse y purificarse mediante el uso de varios métodos que son conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, los anticuerpos pueden producirse a partir de células de hibridoma. Los anticuerpos pueden producirse mediante la expansión de los linfocitos B. Los anticuerpos o fragmentos de estos pueden expresarse de manera recombinante en sistemas de expresión microbiana o de mamífero, o mediante traducción *in vitro*. Los anticuerpos o fragmentos de estos también pueden expresarse de manera recombinante como moléculas unidas a la superficie celular, p. ej., por medio de la expresión en fagos, la expresión en bacterias, la expresión en levaduras, la expresión en células de mamíferos o la expresión en ribosomas o ARNm.

Los anticuerpos de la presente invención pueden aislarse. La expresión “anticuerpo aislado” se refiere a un anticuerpo que se ha separado y/o recuperado de otro/s componente/s en el entorno en el que se produjo y/o que se ha purificado a partir de una mezcla de componentes presentes en el entorno en el que se produjo.

Determinados fragmentos de anticuerpos de unión al antígeno pueden ser adecuados en el contexto de la presente invención, ya que se ha demostrado que la función de unión al antígeno de un anticuerpo puede realizarse mediante fragmentos de un

anticuerpo de longitud completa. La expresión “fragmento de unión al antígeno” de un anticuerpo se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad de unirse específicamente a, o reconocer, un antígeno, tal como el FIX/FIXa, FX/FXa u otra molécula diana, como se describe en la presente. Los ejemplos de fragmentos de unión al antígeno incluyen (pero no se limitan a) Fab, Fab', $Fab_2$, $Fab'_2$, Fv (típicamente la combinación de dominios $V_L$ y $V_H$ de un solo brazo de un anticuerpo), Fv de cadena simple (scFv); véase p. ej., Bird *et al.* Science 1988; 242:423-426; y Huston *et al.* PNAS 1988; 85:5879-5883), dsFv, Fd (típicamente el dominio $V_H$ y $C_H1$), moléculas monovalentes que comprenden un único dominio $V_H$ y un único dominio $V_L$; minicuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, y cuerpos kappa (véase, p. ej., Ill *et al.* (1997) Protein Eng 10: 949-57); así como también una o más CDR aisladas o un parátopo funcional, donde las CDR aisladas o los polipéptidos o residuos de unión al antígeno pueden asociarse o enlazarse entre sí de manera de formar un fragmento de anticuerpo funcional. Estos fragmentos de anticuerpos pueden obtenerse mediante el uso de técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, y los fragmentos pueden examinarse para determinar su utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos.

Los “fragmentos Fab” de un anticuerpo, que incluyen fragmentos “Fab” y “$Fab'_2$”, pueden obtenerse de un anticuerpo mediante la escisión de la cadena pesada en la región bisagra del lado del extremo N o extremo C, respectivamente, de los residuos de cisteína de la bisagra que conectan las cadenas pesadas del anticuerpo. Un fragmento “Fab” incluye los dominios variables y constantes de la cadena ligera y el dominio variable y el dominio $C_H1$ de la cadena pesada. Los fragmentos “$Fab'_2$” comprenden un par de fragmentos “Fab’” que generalmente están enlazados de manera covalente por sus cisteínas de bisagra. Un Fab' deriva formalmente de un

fragmento Fab'$_2$ mediante la escisión de los enlaces disulfuro de bisagra que conectan las cadenas pesadas en el Fab'$_2$. Otros acoplamientos químicos que no son enlaces disulfuro de fragmentos de anticuerpos también se conocen en la técnica. Un fragmento Fab retiene la capacidad del anticuerpo original de unirse a su antígeno, potencialmente con una afinidad menor. Los fragmentos Fab'$_2$ son capaces de unirse de manera bivalente, mientras que los fragmentos Fab y Fab' solo pueden unirse de manera monovalente. Generalmente, los fragmentos Fab carecen de los dominios $C_H2$ y $C_H3$ constantes, es decir, la parte de Fc, donde se produciría la interacción con los receptores de Fc y C1q. Por lo tanto, los fragmentos Fab en general carecen de funciones efectoras. Los fragmentos Fab pueden producirse mediante métodos conocidos en la técnica, ya sea mediante escisión enzimática de un anticuerpo, p. ej., mediante el uso de papaína para obtener el Fab o pepsina para obtener el Fab'$_2$, donde los fragmentos Fab incluyen Fab, Fab', Fab'$_2$ pueden producirse de manera recombinante mediante el uso de técnicas que son muy conocidas por el experto en la técnica.

Un fragmento “Fv” (fragmento variable) es un fragmento de anticuerpo que contiene un sitio completo de reconocimiento y unión al antígeno, y generalmente comprende un dominio variable de cadena pesada y uno de cadena ligera en asociación que pueden ser de naturaleza covalente, por ejemplo, en un fragmento de dominio variable de cadena simple (scFv). En esta configuración, las tres regiones hipervariables de cada dominio variable interactúan para definir un sitio de unión al antígeno en la superficie del dímero $V_H$-$V_L$. En conjunto, las seis regiones hipervariables o un subconjunto de estas confieren al anticuerpo especificidad de unión al antígeno.

El anticuerpo “Fv de cadena simple” o “scFv” comprende los dominios $V_H$ y $V_L$del anticuerpo, donde estos dominios están presentes en una única cadena polipeptídica.

Generalmente, el polipéptido Fv comprende además un enlazador polipeptídico entre los dominios $V_H$ y $V_L$ que permite que el scFv forme la estructura deseada para la unión al antígeno. Para conocer una reseña del scFv, véase Pluckthun, 1994, en: *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,* Vol. 113, Rosenburg y Moore eds. Springer-Verlag, Nueva York, págs. 269-315.

El anticuerpo "Fab de cadena simple" o "scFab" comprende los dominios $V_H$, $C_H1$, $V_L$ y $C_L$ de un anticuerpo, donde estos dominios están presentes en una única cadena polipeptídica. Generalmente, el polipéptido Fab comprende además un enlazador polipeptídico entre los dominios $V_H$ y $C_L$ o $V_L$ y $C_H1$ que permite que el scFab forme la estructura deseada para la unión al antígeno (Koerber *et al.* (2015) J Mol Biol. 427:576-86).

El término "diacuerpos" se refiere a fragmentos de anticuerpos pequeños con dos sitios de unión al antígeno, en los cuales los fragmentos comprenden un dominio variable de cadena pesada ($V_H$) conectado a un dominio variable de cadena ligera ($V_L$) en la misma cadena polipeptídica ($V_H$ y $V_L$). Mediante el uso de un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios variables en la misma cadena, se fuerza el emparejamiento de los dominios variables con dominios complementarios de otra cadena, creando dos sitios de unión al antígeno.

La expresión "anticuerpos lineales" se refiere a anticuerpos como se describe en Zapata *et al.* (1995) Protein Eng. 8: 1057-1062. En resumen, estos anticuerpos contienen un par de segmentos Fd en tándem ($V_H$-$C_H1$-$V_H$-$C_H1$) que, junto con polipéptidos de cadena ligera complementarios, forman un par de regiones de unión al antígeno. Los anticuerpos lineales pueden ser biespecíficos o monoespecíficos.

Los fragmentos de anticuerpos pueden obtenerse mediante el uso de técnicas de modificación genética de proteínas o recombinantes convencionales y los fragmentos

pueden examinarse para determinar la unión al FIX y la forma activada de estos, FX u otra función, de la misma manera que los anticuerpos intactos.

Los fragmentos de anticuerpos de la invención pueden fabricarse mediante truncamiento, p. ej., mediante la eliminación de uno o más aminoácidos de los extremos N y/o C de un polipéptido. Los fragmentos también pueden generarse mediante una o más eliminaciones internas.

Un anticuerpo de la invención puede ser, o puede comprender, un fragmento del anticuerpo, o una variante de cualquiera de los anticuerpos descritos en la presente. Un anticuerpo de la invención puede ser, o puede comprender, una porción de unión al antígeno de uno de estos anticuerpos, o variantes de estos. Por ejemplo, un anticuerpo de la invención puede ser un fragmento Fab de uno de estos anticuerpos o variantes de estos, o puede ser un anticuerpo de cadena simple derivado de uno de estos anticuerpos, o una variante de estos. Además, un anticuerpo de la invención puede ser una combinación de un anticuerpo de longitud completa y fragmento de este.

El término “de un brazo”, como se usa en la presente, se refiere a un tipo particular de anticuerpo monovalente constituido por una cadena pesada de anticuerpo, una cadena pesada truncada que carece de la región Fab, y una única cadena ligera.

El término anticuerpo “monoespecífico”, como se usa en la presente, se refiere a un anticuerpo que es capaz de unirse a un epítopo particular (lo que incluye, pero no se limita a, anticuerpos bivalentes).

El término anticuerpo “biespecífico”, como se usa en la presente, se refiere a un anticuerpo que es capaz de unirse a dos antígenos diferentes o dos epítopos diferentes en el mismo antígeno.

El término anticuerpo “triespecífico”, como se usa en la presente, se refiere a un

anticuerpo que es capaz de unirse a tres antígenos diferentes o tres epítopos diferentes en el mismo antígeno o tres epítopos diferentes presentes en dos antígenos diferentes.

El término anticuerpo “multiespecífico”, como se usa en la presente, se refiere a un anticuerpo que es capaz de unirse a dos o más antígenos diferentes o dos o más epítopos diferentes en el mismo antígeno. Por lo tanto, los anticuerpos multiespecíficos comprenden anticuerpos biespecíficos y triespecíficos.

Los anticuerpos biespecíficos en formato de IgG de longitud completa pueden generarse mediante la fusión de dos hibridomas individuales para formar un cuadroma híbrido que produzca una mezcla de anticuerpos que incluya una fracción de anticuerpos heterodimerizantes biespecíficos (Chelius D. *et al.*; *MAbs*. Mayo-junio de 2010; 2(3): 309–319). Los anticuerpos heterodimerizantes biespecíficos pueden producirse alternativamente mediante el uso de tecnologías recombinantes. La heterodimerización también puede lograrse mediante la modificación de la interfaz de dimerización de la región Fc para promover la heterodimerización. Un ejemplo de esto son las denominadas mutaciones de botón en ojal, donde las cadenas laterales estéricamente voluminosas (botones) se introducen en un Fc con el que coinciden cadenas laterales estéricamente pequeñas (orificios) en el Fc opuesto, lo que crea una complementariedad estérica que promueve la heterodimerización. Otros métodos para las interfaces Fc de heterodimerización modificadas son la complementariedad electrostática, la fusión a dominios de heterodimerización que no son de IgG o la utilización del fenómeno de intercambio de brazos de Fab natural de la IgG4 humana para controlar la heterodimerización. Los ejemplos de anticuerpos biespecíficos heterodimerizados se describen bien en la bibliografía, p. ej. (Klein C, *et al.*; *MAbs*. Noviembre-diciembre de 2012; 4(6): 653–663). Hay que prestar especial atención a las

cadenas ligeras de los anticuerpos heterodiméricos. El emparejamiento correcto de LC y HC puede lograrse mediante el uso de una cadena ligera común. Nuevamente, se puede usar la modificación de la interfaz LC/HC para promover la heterodimerización o la modificación por cruzamiento de cadenas ligeras como en CrossMabs. El reensamblaje *in vitro* en condiciones de reducción leve de anticuerpos de dos IgG individuales que contienen mutaciones apropiadas también puede usarse para generar anticuerpos biespecíficos (p. ej., Labrijn *et al.*, *PNAS*, 110, 5145-5150 (2013)). También se indica el método de intercambio de brazos de Fab natural para garantizar el emparejamiento correcto de las cadenas ligeras.

Las moléculas basadas en anticuerpos multiespecíficos también pueden expresarse de manera recombinante como proteínas de fusión que combinan los módulos naturales de IgG para formar derivados de anticuerpos multiespecíficos y multivalentes tal como se describe en la bibliografía. Los ejemplos de anticuerpos de fusión son DVD-Ig, IgG-scFV, diacuerpos, DART, etc. Se pueden incorporar etiquetas de detección o purificación específicas, restos de extensión de la semivida u otros componentes en las proteínas de fusión. También se pueden incorporar modalidades adicionales sin IgG en las proteínas de fusión. Los anticuerpos biespecíficos de longitud completa basados en la heterodimerización de Fc se denominan comúnmente IgG asiméticas, independientemente de la metodología de emparejamiento de LC.

Generalmente, los anticuerpos biespecíficos pueden producirse en una variedad de formatos moleculares como lo reseñan Brinkmann *et al.* (Brinkmann *et al.* The making of bispecific antibodies. *Mabs* 9, 182-212 (2017)).

Las moléculas multiespecíficas basadas en anticuerpos también pueden producirse mediante la conjugación química o el acoplamiento de IgG de longitud completa individuales o el acoplamiento de fragmentos de IgG para formar derivados de

anticuerpos multiespecíficos y multivalentes como se describe en la bibliografía. Los ejemplos son fragmentos Fab acoplados químicamente, IgG-dímero, etc. Se pueden incorporar etiquetas de detección o purificación específicas, moléculas de extensión de la semivida u otros componentes en las proteínas de conjugados. También se pueden incorporar polipéptidos adicionales que no sean de IgG en las proteínas de fusión. Las moléculas multiespecíficas también pueden producirse mediante la combinación de métodos recombinantes y químicos que incluyen los descritos anteriormente.

En un aspecto, un anticuerpo de la invención es un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado. Ese anticuerpo puede generarse mediante el uso, por ejemplo, de plataformas de inmunización o expresión en anticuerpos adecuadas u otras plataformas o métodos adecuados conocidos en el campo. Se pretende que la expresión “anticuerpo humano”, tal como se usa en la presente, incluya anticuerpos con dominios variables en los que al menos una porción de una región marco y/o al menos una porción de una región CDR deriven de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Por ejemplo, un anticuerpo humano puede tener dominios variables en los que las regiones marco y CDR deriven de secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana. Además, si el anticuerpo contiene una región constante, la región constante o una porción de esta también deriva de secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana (p. ej., mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o específica del sitio *in vitro* o mediante mutación somática *in vivo*).

Ese anticuerpo humano puede ser un anticuerpo monoclonal humano. Ese anticuerpo monoclonal humano puede ser producido por un hibridoma que incluya un linfocito B

obtenido de un animal no humano transgénico, p. ej., un ratón transgénico, con un genoma que comprenda repertorios de segmentos génicos de cadena ligera y pesada de inmunoglobulina humana, fusionados a una célula inmortalizada.

Los anticuerpos humanos pueden aislarse de bancos de secuencias construidos a partir de selecciones de secuencias de línea germinal humana, diversificadas de manera adicional con diversidad de secuencias naturales y sintéticas.

Los anticuerpos humanos pueden prepararse mediante la inmunización *in vitro* de linfocitos humanos seguida por la transformación de los linfocitos con el virus de Epstein-Barr.

Los anticuerpos humanos pueden producirse mediante métodos recombinantes conocidos en la técnica.

La expresión “derivado de anticuerpo humano” se refiere a cualquier forma modificada del anticuerpo humano, tal como un conjugado del anticuerpo y otro agente o anticuerpo.

La expresión “anticuerpo humanizado”, como se usa en la presente, se refiere a un anticuerpo humano/no humano que contiene una secuencia (regiones de CDR o partes de estas) derivada de una inmunoglobulina no humana. Un anticuerpo humanizado es, por lo tanto, una inmunoglobulina humana (anticuerpo receptor) en la que los residuos de al menos una región hipervariable del receptor se reemplazan por residuos de una región hipervariable de un anticuerpo de una especie no humana (anticuerpo donante) tal como de ratón, rata, conejo o primate no humano, que tienen la especificidad, afinidad, composición de secuencia y funcionalidad deseadas. En algunos casos, los residuos marco (FR) de la inmunoglobulina humana se reemplazan por residuos no humanos correspondientes. Un ejemplo de esa modificación es la introducción de una o más de las llamadas retromutaciones, que son típicamente

residuos de aminoácidos derivados del anticuerpo donante. La humanización de un anticuerpo puede llevarse a cabo mediante el uso de técnicas recombinantes conocidas por el experto en la técnica (véase, p. ej., Antibody Engineering, Methods in Molecular Biology, vol. 248, editado por Benny K. Lo). Un marco de receptor humano adecuado para el dominio variable de cadena ligera y pesada puede identificarse, por ejemplo, según la homología de estructura o secuencia. Alternativamente, pueden usarse marcos receptores fijos, p. ej., en función del conocimiento de la estructura, las propiedades biofísicas y bioquímicas. Los marcos receptores pueden derivar de la línea germinal o derivar de una secuencia de anticuerpos maduros. Las regiones CDR del anticuerpo donante pueden transferirse mediante el injerto de CDR. El anticuerpo humanizado con injerto de CDR puede optimizarse de manera adicional, p. ej., en cuanto a su afinidad, funcionalidad y propiedades biofísicas mediante la identificación de posiciones de marcos fundamentales donde la reintroducción (retromutación) del residuo de aminoácido del anticuerpo donante tiene un impacto beneficioso en las propiedades del anticuerpo humanizado. Además de las retromutaciones derivadas del anticuerpo donante, el anticuerpo humanizado puede modificarse mediante la introducción de residuos de la línea germinal en las regiones CDR o marco, eliminación de epítopos inmunogénicos, mutagénesis dirigida al sitio, maduración de afinidad, etc.

Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se encuentren en el anticuerpo receptor o en el anticuerpo donante. Estas modificaciones se realizan para perfeccionar de manera adicional el rendimiento de los anticuerpos. En general, un anticuerpo humanizado comprenderá al menos uno –típicamente dos– dominios variables, en los que todas o sustancialmente todas las regiones de CDR corresponden a las de una inmunoglobulina no humana y en los que todos o

sustancialmente todos los residuos FR son los de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado puede, opcionalmente, comprender además al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), típicamente la de una inmunoglobulina humana.

La expresión “derivado de anticuerpo humanizado” se refiere a cualquier forma modificada del anticuerpo humanizado, tal como un conjugado del anticuerpo y un agente químico o un conjugado del anticuerpo con otro anticuerpo.

La expresión “anticuerpo quimérico”, como se usa en la presente, se refiere a un anticuerpo que comprende porciones de anticuerpos derivados de dos o más especies. Por ejemplo, los genes que codifican ese anticuerpo comprenden genes que codifican dominios variables y genes que codifican dominios constantes originados a partir de dos especies diferentes. Por ejemplo, los genes que codifican dominios variables de un anticuerpo monoclonal de ratón pueden unirse a los genes que codifican los dominios constantes de un anticuerpo de origen humano.

La región cristalizable del fragmento (“región Fc”/“dominio Fc”) de un anticuerpo es la región del extremo C de un anticuerpo, que comprende la bisagra y los dominios $C_H2$ y $C_H3$ constantes. El dominio Fc puede interactuar con receptores de la superficie celular denominados receptores de Fc, así como algunas proteínas del sistema del complemento. La región Fc permite que los anticuerpos interactúen con el sistema inmunitario. En un aspecto de la invención, los anticuerpos pueden diseñarse para que incluyan modificaciones dentro de la región Fc, típicamente para alterar una o más de sus propiedades funcionales, tales como la semivida en suero, fijación del complemento, unión al receptor de Fc, estabilidad proteica y/o citotoxicidad celular dependiente del antígeno, o ausencia de estas, entre otras. Además, un anticuerpo de la invención puede modificarse químicamente (por ejemplo, uno o más restos químicos

pueden unirse al anticuerpo) o modificarse para alterar su glicosilación, nuevamente para alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo. Un anticuerpo de IgG1 puede tener un dominio Fc modificado que comprenda una o más, y tal vez todas las siguientes mutaciones que tendrán como resultado una menor afinidad a determinados receptores de Fc-gamma (L234A, L235E, y G237A) y una reducción de la fijación del complemento mediada por C1q (A330S y P331S), respectivamente (numeración de residuos de acuerdo con el índice EU). Alternativamente, pueden usarse otras sustituciones de aminoácidos, y combinaciones de estas y combinaciones con lo mencionado anteriormente, que se sepa en la técnica que conduzcan a una unión al receptor de Fc-gamma alterada (reducida o aumentada).

El isotipo de un anticuerpo de la invención puede ser IgG, tal como IgG1, tal como IgG2, tal como IgG4. Si se desea, la clase de un anticuerpo puede “cambiarse” mediante técnicas conocidas. Por ejemplo, un anticuerpo producido originalmente como una molécula de IgM puede cambiarse de clase a un anticuerpo de IgG. Las técnicas de cambio de clase también pueden usarse para convertir una subclase de IgG en otra, por ejemplo: IgG1 en IgG2 o IgG4; IgG2 en IgG1 o IgG4; o IgG4 en IgG1 o IgG2. También pueden modificarse anticuerpos para generar moléculas quiméricas de región constante, mediante la combinación de regiones de diferentes subclases de IgG.

En una modalidad, la región de bisagra del anticuerpo se modifica de manera que la cantidad de residuos de cisteína en la región de bisagra se altere, p. ej., aumente o disminuya. Este enfoque se describe adicionalmente, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 5,677,425 de Bodmer *et al.*

La región constante puede modificarse para estabilizar el anticuerpo, p. ej., para reducir el riesgo de que un anticuerpo bivalente se separe en mitades de anticuerpo.

Por ejemplo, en una región constante de lgG4, el residuo S228 (de acuerdo con el índice de numeración EU y S241 de acuerdo con Kabat) puede mutarse para obtener un residuo de prolina (P) para estabilizar la formación de puentes disulfuro de cadena pesada de carácter interno en la bisagra (véase, p. ej., Angal *et al.* Mol Immunol. 1993; 30:105-8).

Los anticuerpos o fragmentos de estos pueden definirse en cuanto a sus regiones determinantes de complementariedad (CDR). La expresión “región determinante de la complementariedad” o “región hipervariable”, cuando se usa en la presente, se refiere a las regiones de un anticuerpo en las que se encuentran los residuos de aminoácidos implicados en la unión al antígeno. La región de hipervariabilidad o las CDR pueden identificarse como las regiones con la variabilidad más alta en las alineaciones de aminoácidos de los dominios variables de anticuerpos. Se pueden usar bases de datos para la identificación de CDR tales como la base de datos Kabat, donde las CDR, p. ej., se definen como que comprenden los residuos de aminoácidos 24-34 (L1), 50-56 (L2) y 89-97 (L3) del dominio variable de cadena ligera y 31-35 (H1), 50-65 (H2) y 95-102 (H3) en el dominio variable de cadena pesada; (Kabat *et al.* 1991; Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU., publicación de NIH n.º 91-3242). Alternativamente, las CDR pueden definirse como aquellos residuos de un “bucle hipervariable” (residuos 26-33 (L1), 50-52 (L2) y 91-96 (L3) en el dominio variable de cadena ligera y 26-32 (H1), 53-55 (H2) y 96-101 (H3) en el dominio variable de cadena pesada; Chothia y Lesk, J. Mol. Biol. 1987; 196:901-917). Típicamente, la numeración de residuos de aminoácidos en esta región se realiza mediante el método descrito en Kabat *et al. supra*. Las expresiones tales como “posición de Kabat”, “residuo de Kabat” y “de acuerdo con Kabat” en la presente se refieren a este sistema de numeración para

dominios variables de cadena pesada o dominios variables de cadena ligera. Mediante el uso del sistema de numeración de Kabat, la secuencia de aminoácidos lineal real de un péptido puede contener menos o más aminoácidos correspondientes a un acortamiento de, o inserción en, un marco (FR) o CDR del dominio variable. Por ejemplo, un dominio variable de cadena pesada puede incluir inserciones de aminoácidos (residuo 52a, 52b y 52c de acuerdo con Kabat) después del residuo 52 de la CDR H2 y residuos insertados (p. ej., los residuos 82a, 82b, y 82c, etc. de acuerdo con Kabat) después del residuo 82 de la FR de cadena pesada. La numeración de residuos de Kabat puede determinarse para un anticuerpo dado mediante la alineación en regiones de homología de la secuencia del anticuerpo con una secuencia con numeración de Kabat “estándar”.

La expresión “región marco” o residuos “FR” se refiere a aquellos residuos de aminoácidos de $V_H$ o $V_L$ que no están dentro de las CDR, como se define en la presente.

Un anticuerpo de la invención puede comprender una región CDR de uno o más de los anticuerpos específicos descritos en la presente.

La expresión “anticuerpo procoagulante” se refiere a un anticuerpo que potencia la coagulación de la sangre, por ejemplo, mediante la aceleración del proceso de coagulación de la sangre y/o el aumento de la actividad enzimática de uno o más factores de coagulación.

La expresión “actividad procoagulante” se refiere a la capacidad de un compuesto, tal como un anticuerpo, de potenciar la coagulación de la sangre, por ejemplo, mediante la aceleración del proceso de coagulación de la sangre y/o el aumento de la actividad enzimática de uno o más factores de coagulación.

El término “antígeno” (Ag) se refiere a la entidad molecular usada para la inmunización

de un vertebrado inmunocompetente para producir el anticuerpo (Ab) que reconoce el Ag. En la presente, Ag tiene una definición más amplia y generalmente se pretende que incluya moléculas diana reconocidas específicamente por el Ab, lo que incluye fragmentos o imitaciones de la molécula usada en el proceso de inmunización, u otro proceso, p. ej., la expresión en fagos, usado para generar el Ab.

La presente invención abarca variantes de los anticuerpos, o fragmentos de unión al antígeno de estos, de la invención, que pueden comprender 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos en las secuencias individuales descritas en la presente.

Las variantes de “sustitución” preferentemente implican el reemplazo de uno o más aminoácidos con la misma cantidad de aminoácidos. Las sustituciones pueden ser, pero no se limitan a, sustituciones conservadoras. Por ejemplo, un aminoácido puede sustituirse por un aminoácido con propiedades bioquímicas similares, por ejemplo, un aminoácido básico puede sustituirse por otro aminoácido básico (p. ej., lisina por arginina), un aminoácido ácido puede sustituirse por otro aminoácido ácido (p. ej., glutamato por aspartato), un aminoácido neutro puede sustituirse por otro aminoácido neutro (p. ej., treonina por serina), un aminoácido cargado puede sustituirse por otro aminoácido cargado (p. ej., glutamato por aspartato), un aminoácido hidrófilo puede sustituirse por otro aminoácido hidrófilo (p. ej., asparagina por glutamina), un aminoácido hidrófobo puede sustituirse por otro aminoácido hidrófobo (p. ej., alanina por valina), un aminoácido polar puede sustituirse por otro aminoácido polar (p. ej., serina por treonina), un aminoácido aromático puede sustituirse por otro aminoácido aromático (p. ej., fenilalanina por triptófano) y un aminoácido alifático puede sustituirse por otro aminoácido alifático (p. ej., leucina por isoleucina).

Las variantes preferidas incluyen aquellas en las que en lugar del aminoácido que

aparece en la secuencia comprende un análogo estructural del aminoácido.

**Epítopo y parátopo**

El término “epítopo”, como se usa en la presente, se define en el contexto de una interacción molecular entre un “polipéptido de unión al antígeno”, tal como un anticuerpo (Ab), y su antígeno correspondiente (Ag). Generalmente, “epítopo” se refiere al área o región en un Ag a la que se une un Ab, es decir, el área o la región en contacto físico con el Ab. El contacto físico puede definirse mediante el uso de varios criterios (por ejemplo, un corte de distancia de 2-6 Å, tal como 3 Å, tal como 3,5 Å tal como 4 Å, tal como 4,5 Å, tal como 5 Å; o accesibilidad al solvente) para los átomos en las moléculas de Ab y Ag.

El FIX/FIXa y FX/FXa pueden comprender una cantidad de epítopos diferentes, que pueden incluir, de modo no taxativo, (1) epítopos peptídicos lineales (2) epítopos conformacionales que consisten en uno o más aminoácidos no contiguos ubicados próximos entre sí en la conformación de FIX/FIXa o FX/FXa de carácter maduro; y (3) epítopos que consisten, en su totalidad o en parte, en estructuras moleculares unidades de manera covalente a FIX/FIXa o FX/FXa, tales como grupos carbohidrato.

El epítopo para un par anticuerpo (Ab)/antígeno (Ag) dado puede describirse y caracterizarse en diferentes niveles de detalle mediante el uso de una variedad de métodos de mapeo de epítopos experimentales y computacionales. Los métodos experimentales incluyen mutagénesis, cristalografía de rayos X, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés), espectrometría de masas por intercambio de hidrógeno y deuterio (HDX-MS, por sus siglas en inglés) y varios métodos de unión por competencia; estos métodos se conocen en la técnica. Dado que cada método se basa en un principio único, la descripción de un epítopo está íntimamente asociada al método mediante el cual se ha determinado. Por lo

tanto, dependiendo del método de mapeo de epítopos empleado, el epítopo para un par Ab/Ag dado puede describirse de manera diferente.

En el contexto de una estructura cristalina derivada de rayos X definida por coordenadas espaciales de un complejo entre un Ab, p. ej., un fragmento Fab, y su Ag, el término epítopo se define en la presente, a menos que se especifique o diga lo contrario según el contexto, específicamente como residuos de FIX/FIXa o FX/FXa caracterizados por tener un átomo pesado (es decir, un átomo que no es de hidrógeno) dentro de una distancia de 3,5 Å, con respecto a un átomo pesado en el Ab.

Se dice que los epítopos descritos a nivel de los aminoácidos, por ejemplo, determinados a partir de una estructura de rayos X, son idénticos si contienen el mismo conjunto de residuos de aminoácidos. Se dice que los epítopos se superponen si al menos un residuo de aminoácido es compartido por los epítopos. Se dice que los epítopos están separados (son únicos) si los epítopos no comparten ningún residuo de aminoácido.

La definición del término “parátopo” deriva de la definición anterior de “epítopo” al invertir la perspectiva. Por lo tanto, el término “parátopo” se refiere al área o región en el anticuerpo, o fragmento de este, a la que se une un antígeno, es decir, con la que hace contacto físico el antígeno.

En el contexto de una estructura cristalina derivada de rayos X, definida por coordenadas espaciales de un complejo entre un Ab, tal como un fragmento Fab, y su Ag, el término parátopo se define en la presente, a menos que se especifique o diga lo contrario según el contexto, específicamente como residuos de Ab caracterizados por tener un átomo pesado (es decir, un átomo que no es de hidrógeno) dentro de una distancia de 3,5 Å, con respecto a un átomo pesado en el FIX/FIXa o FX/FXa.

El epítopo y el parátopo para un par anticuerpo (Ab)/antígeno (Ag) dado pueden identificarse mediante métodos de rutina. Por ejemplo, la ubicación general de un epítopo puede determinarse mediante la evaluación de la capacidad de un anticuerpo de unirse a diferentes fragmentos o variantes de FIX/FIXa o FX/FXa. Los aminoácidos específicos dentro del FIX/FIXa o FX/FXa que hacen contacto con un anticuerpo (epítopo) y los aminoácidos específicos en un anticuerpo que hacen contacto con el FIX/FIXa o FX/FXa (parátopo) también pueden determinarse mediante el uso de métodos de rutina. Por ejemplo, el anticuerpo y la molécula diana pueden combinarse y el complejo Ab:Ag puede cristalizarse. La estructura cristalina del complejo puede determinarse y usarse para identificar sitios específicos de interacción entre el anticuerpo y su diana.

Los epítopos en un antígeno pueden comprender uno o más residuos de punto caliente, es decir, residuos particularmente importantes para la interacción con el anticuerpo cognado, y donde las interacciones mediadas por la cadena lateral de dicho residuo de punto caliente contribuyen significativamente a la energía de unión para la interacción anticuerpo/antígeno (Peng *et al.* (2014) *PNAS* 111, E2656-E2665). Los residuos de puntos calientes pueden identificarse mediante la evaluación de variantes del antígeno (aquí FIX/FIXa y FX), donde se han sustituido residuos de epítopos simples, p. ej., por alanina, para la unión al anticuerpo cognado. Si la sustitución de un residuo de epítopo con alanina tiene un fuerte impacto en la unión al anticuerpo, dicho residuo de epítopo se considera un residuo de punto caliente y, por lo tanto, de particular importancia para la unión del anticuerpo al antígeno.

Los anticuerpos que se unen al mismo antígeno pueden caracterizarse con respecto a su capacidad de unirse a su antígeno común simultáneamente y pueden someterse a "unión por competencia"/"agrupamiento". En el contexto de la presente, el término

“unión” se refiere a un método de agrupamiento de anticuerpos que se unen al mismo antígeno. El “agrupamiento” de anticuerpos puede basarse en la unión competitiva de dos anticuerpos a su antígeno común en ensayos basados en técnicas estándares.

Un “grupo” de un anticuerpo se define mediante el uso de un anticuerpo de referencia. Si un segundo anticuerpo no puede unirse a un antígeno al mismo tiempo que el anticuerpo de referencia, se dice que el segundo anticuerpo pertenece al mismo “grupo” que el anticuerpo de referencia. En este caso, la referencia y el segundo anticuerpo se unen de manera competitiva a la misma parte de un antígeno y se denominan “anticuerpos competidores”. Si un segundo anticuerpo es capaz de unirse a un antígeno al mismo tiempo que el anticuerpo de referencia, se dice que el segundo anticuerpo pertenece a un “grupo” separado. En este caso, la referencia y el segundo anticuerpo no se unen de manera competitiva a la misma parte de un antígeno y se denominan “anticuerpos no competidores”.

El “agrupamiento” de anticuerpos no proporciona información directa sobre el epítopo. Los anticuerpos competidores, es decir, los anticuerpos que pertenecen al mismo “grupo”. pueden tener epítopos idénticos, epítopos superpuestos o incluso epítopos separados. Este último es el caso si el anticuerpo de referencia unido a su epítopo en el antígeno ocupa el espacio requerido para que el segundo anticuerpo entre en contacto con su epítopo en el antígeno (“impedimento estérico”). Los anticuerpos no competidores generalmente tienen epítopos separados. Por lo tanto, en algunas modalidades, los anticuerpos de la invención se unirán al mismo epítopo que al menos uno de los anticuerpos descritos específicamente en la presente.

Los ensayos de competencia para determinar si un anticuerpo compite por la unión con un anticuerpo anti-FIX/FIXa o anti-FX/FXa descrito en la presente se conocen en la técnica. Los ejemplos de ensayos de competencia incluyen inmunoensayos (p. ej.,

ensayos ELISA, ensayos RIA), análisis de resonancia de plasmones superficiales (p. ej., mediante el uso de un instrumento BIAcore™), interferometría de biocapa (ForteBio®) y citometría de flujo.

Típicamente, un ensayo de competencia implica el uso de un antígeno unido a una superficie sólida o expresado en una superficie celular, un anticuerpo de unión a FIX o FIXa de prueba y un anticuerpo de referencia. El anticuerpo de referencia está etiquetado y el anticuerpo de prueba no está etiquetado. La inhibición competitiva se mide determinando la cantidad de anticuerpo de referencia etiquetado unido a la superficie sólida o células en presencia del anticuerpo de prueba. Generalmente el anticuerpo de prueba está presente en exceso (p. ej., 1, 5, 10, 20, 100, 1000, 10 000 o 100 000 veces). Los anticuerpos identificados como competitivos en el ensayo de competencia (es decir, anticuerpos de competencia) incluyen anticuerpos que se unen al mismo epítopo, o epítopos superpuestos, que el anticuerpo de referencia, y anticuerpos que se unen a un epítopo adyacente lo suficientemente próximo al epítopo al que se une el anticuerpo de referencia como para que ocurra un impedimento estérico.

En un ensayo de competencia ilustrativo, un anticuerpo anti-FIX o anti-FIXa de referencia se biotinila mediante el uso de reactivos disponibles comercialmente. El anticuerpo de referencia biotinilado se mezcla con diluciones en serie del anticuerpo de prueba o anticuerpo de referencia no etiquetado (control de autocompetencia), lo que da como resultado en una mezcla de varias relaciones molares (p. ej., 1, 5, 10, 20, 100, 1000, 10 000 o 100 000 veces) de anticuerpo de prueba (o anticuerpo de referencia no etiquetado) con respecto al anticuerpo de referencia etiquetado. La mezcla de anticuerpos se agrega a una placa ELISA recubierta con polipéptido FIX o FIXa. Luego, se lava la placa y se agrega peroxidasa de rábano (HRP)-estrepavidina a

la placa como reactivo de detección. La cantidad de anticuerpo de referencia etiquetado unido al antígeno diana se detecta después de la adición de un sustrato cromogénico (p. ej., TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina) o ABTS (2,2''-azino-di-(3-etilbenztiazolina-6- sulfonato)), que se conocen en la técnica. Las lecturas de densidad óptica (unidades OD) se realizan con un espectrómetro (p. ej., espectrómetro SpectraMax® M2 (Molecular Devices)). La respuesta (unidades OD) correspondiente a la inhibición del cero por ciento se determina a partir de pocillos sin ningún anticuerpo competidor. La respuesta (unidades OD) correspondiente al 100 % de inhibición, es decir, el fondo del ensayo, se determina a partir de pocillos sin ningún anticuerpo de prueba o anticuerpo de referencia etiquetado. El porcentaje de inhibición del anticuerpo de referencia etiquetado con respecto a FIX o FIXa por parte del anticuerpo de prueba (o el anticuerpo de referencia no etiquetado) en cada concentración se calcula de la siguiente manera: % de inhibición = (1- (unidades OD - 100 % de inhibición)/(0 % de inhibición - 100 % de inhibición))* 100.

El experto en la técnica comprenderá que pueden realizarse ensayos similares para determinar si dos o más anticuerpos anti-FX/FXa comparten una región de unión, un grupo y/o se unen de manera competitiva al antígeno. Los expertos en la técnica también apreciarán que el ensayo de competencia puede realizarse mediante el uso de varios sistemas de detección conocidos en la técnica.

Un anticuerpo de prueba compite con el anticuerpo de referencia por la unión al antígeno si un exceso de un anticuerpo (p. ej., 1, 5, 10, 20, 100, 1000, 10 000 o 100 000 veces) inhibe la unión del otro anticuerpo, p. ej., en al menos 50 %, 75 %, 90 %, 95 % o 99 %, según se mide en un ensayo de unión competitiva.

A menos que se indique lo contrario, la competencia se determina mediante el uso de un ensayo ELISA de competencia, tal como se describió anteriormente.

La expresión “afinidad de unión” se usa en la presente como una medida de la intensidad de una interacción no covalente entre dos moléculas, p. ej., un anticuerpo, o fragmento de este, y un antígeno. La expresión “afinidad de unión” se usa para describir interacciones monovalentes.

La afinidad de unión entre dos moléculas, p. ej., un anticuerpo, o fragmento de este, y un antígeno, a través de una interacción monovalente puede cuantificarse mediante la determinación de la constante de disociación de equilibrio ($K_D$). La $K_D$ puede determinarse mediante la medición de la cinética de la formación y disociación de complejos, p. ej., mediante el método de resonancia de plasmones superficiales (SPR, por sus siglas en inglés) o el método de calorimetría de titulación isotérmica (ITC, por sus siglas en inglés). Las constantes de velocidad correspondientes a la asociación y disociación de un complejo monovalente se denominan constante de velocidad de asociación $k_a$ (o $k_{on}$) y constante de velocidad de disociación $k_d$ (o $k_{off}$), respectivamente. La $K_D$ está relacionada con la $k_a$ y la $k_d$ a través de la ecuación $K_D = k_d / k_a$.

Siguiendo la definición anterior, las afinidades de unión asociadas a diferentes interacciones moleculares, tales como la comparación de la afinidad de unión de diferentes anticuerpos con respecto a un antígeno determinado, pueden compararse mediante la comparación de los valores de $K_D$ para los complejos de anticuerpo/antígeno individuales.

El valor de la constante de disociación puede determinarse directamente mediante métodos conocidos. Los ensayos estándares para evaluar la capacidad de unión de ligandos tales como anticuerpos con dianas se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, ELISA, transferencias Western, RIA, y análisis de citometría de flujo. La cinética de unión y la afinidad de unión del anticuerpo también pueden evaluarse

mediante ensayos estándares conocidos en la técnica, tales como SPR. Preferentemente, sin embargo, se puede usar la calorimetría de titulación isotérmica (ITC) para medir afinidades por una interacción anticuerpo/objetivo, así como también para derivar parámetros termodinámicos para la interacción.

Puede llevarse a cabo un ensayo de unión competitiva en el que la unión del anticuerpo a la diana se compare con la unión con la diana de otro ligando de esa diana, tal como otro anticuerpo.

El modelo $K_D$ de un anticuerpo de la invención con respecto a su diana puede ser de menos de 100 μM, tal como menos de 10 μM, tal como menos de 9 μM, tal como menos de 8 μM, tal como menos de 7 μM, tal como menos de 6 μM, tal como menos de 5 μM, tal como menos de 4 μM, tal como menos de 3 μM, tal como menos de 2 μM, tal como menos de 1 μM, tal como menos de 0,9 μM, tal como menos de 0,8 μM, tal como menos de 0,7 μM, tal como menos de 0,6 μM, tal como menos de 0,5 μM, tal como menos de 0,4 μM, tal como menos de 0,3 μM, tal como menos de 0,2 μM, tal como menos de 0,1 μM.

En una modalidad de ese tipo, el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico que comprende un brazo anti-FX con una $K_D$ con respecto al FX de menos de 100 μM, tal como menos de 10 μM, tal como menos de 9 μM, tal como menos de 8 μM, tal como menos de 7 μM, tal como menos de 6 μM, tal como menos de 5 μM, tal como menos de 4 μM, tal como menos de 3 μM, tal como menos de 2 μM, tal como menos de 1 μM, tal como menos de 0,9 μM, tal como menos de 0,8 μM, tal como menos de 0,7 μM, tal como menos de 0,6 μM, tal como menos de 0,5 μM, tal como menos de 0,4 μM, tal como menos de 0,3 μM, tal como menos de 0 2 μM, tal como menos de 0,1 μM, tal como menos de 0,09 μM, tal como menos de 0,08 μM, tal como menos de 0,07 μM, tal como menos de 0,06 μM, tal como menos de 0,05 μM, tal como menos de 0,04 μM, tal

como menos de 0,03 μM, tal como menos de 0,02 μM, tal como menos de 0,01 μM, tal como menos de 9 nM, tal como menos de 8 nM, tal como menos de 7 nM, tal como menos de 6 nM, tal como menos de 5 nM, tal como menos de 4 nM, tal como menos de 3 nM, tal como menos de 2 nM, tal como menos de 1 nM, tal como menos de 0,5 nM.

Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de estos como se describe en la presente pueden combinarse con otros anticuerpos y fragmentos de anticuerpos conocidos en la técnica, creando moléculas de anticuerpos biespecíficas, triespecíficas o multiespecíficas. Anteriormente se han creado compuestos que imitan la función del cofactor FVIII mediante el uso de otros dominios de unión al FIX(a) y FX(a), que pueden llegar a sustituir cada uno de los dominios de unión al FIX(a) y/o FX(a) descritos en la presente. Por lo tanto, está claro que los dominios de unión al FIX(a) y FX(a) de la invención son de interés separado como moléculas de componentes individuales (intermedias), como parte de un anticuerpo bi, tri o multiespecífico que comprende al menos un dominio de unión al FIX(a) y/o FX(a).

La actividad de los anticuerpos procoagulantes que incluyen anticuerpos bi, tri y multiespecíficos puede determinarse mediante métodos conocidos en la técnica. Los ensayos estándares incluyen la prueba de generación de trombina (TGT) en sangre entera, la medición del tiempo de coagulación mediante trombelastografía (TEG) y ensayos de generación de FXa.

**Identidad**

El término “identidad”, como se conoce en la técnica, se refiere a una relación entre las secuencias de dos o más polipéptidos, según se determina mediante la comparación de las secuencias. En la técnica, “identidad” también significa el grado de relación de secuencia entre polipéptidos, según se determina por la cantidad de coincidencias

entre cadenas de dos o más residuos de aminoácidos. La “identidad” mide el porcentaje de coincidencias idénticas entre la/s más pequeña/s de dos o más secuencias con alineaciones de espacios (si corresponde) al que se llega mediante un modelo matemático o programa informático particular (es decir, “algoritmos”). La identidad de los polipéptidos relacionados puede calcularse fácilmente mediante métodos conocidos.

En la presente invención, se determinó la similitud e identidad mediante el uso de Needleman (Needleman *et al.* J. Mol. Biol. 1970; 48:443-453) de EMBOSS-6,6,0 utilizando los parámetros 10 y 0,5 para aperturas y extensiones de espacios, respectivamente (aberturaespacio=10, extensiónespacio=0,5).

**Formulaciones farmacéuticas**

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones y formulaciones que comprenden compuestos de la invención, tales como los anticuerpos descritos en la presente. Por ejemplo, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más anticuerpos de la invención, formulados junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

En consecuencia, un objeto de la invención es proporcionar una formulación farmacéutica que comprenda un anticuerpo de ese tipo presente en una concentración de 0,25 mg/ml a 250 mg/mL, y donde dicha formulación tenga un pH de 2,0 a 10,0. La formulación puede comprender además uno o más de un sistema de amortiguación, un conservante, un agente de tonicidad, un agente quelante, un estabilizador o un tensioactivo, así como también varias combinaciones de estos. El uso de conservantes, agentes isotónicos, agentes quelantes, estabilizadores y tensioactivos en composiciones farmacéuticas es bien conocido por el experto. Se puede hacer referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19.ª edición, 1995.

En una modalidad la formulación farmacéutica es una formulación acuosa. Una formulación de ese tipo es típicamente una solución o una suspensión, pero también puede incluir coloides, dispersiones, emulsiones y materiales multifásicos. La expresión “formulación acuosa” se define como una formulación que comprende al menos 50 % p/p de agua. Asimismo, la expresión “solución acuosa” se define como una solución que comprende al menos 50 % p/p de agua y la expresión “suspensión acuosa” se define como una suspensión que comprende al menos 50 % p/p de agua.

En otra modalidad, la formulación farmacéutica es una formulación liofilizada, a la cual se agrega un solvente y/o un diluyente antes de su uso.

En un aspecto adicional, la formulación farmacéutica comprende una solución acuosa de un anticuerpo de ese tipo, y un agente de amortiguación, donde el anticuerpo está presente en una concentración de 1 mg/ml o más, y donde dicha formulación tiene un pH de alrededor de 2,0 a alrededor de 10,0.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un dispositivo de inyección con contenido de dicha composición. En algunas modalidades, la composición farmacéutica de la invención está destinada para su uso y/o contenida en un dispositivo de inyección. En algunas modalidades, el dispositivo de inyección es una pluma con múltiples dosis, precargada y desechable del tipo FlexTouch® (proveedor: Novo Nordisk A/S, Dinamarca). En algunas modalidades, el dispositivo de inyección es un dispositivo de un solo disparo.

En algunas modalidades, el dispositivo de inyección es un dispositivo de dosis fija, tal como uno configurado para administrar múltiples dosis predeterminadas de fármaco, a veces denominado dispositivo de dosis fija múltiple o un dispositivo de dosis fija, de múltiples disparos.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la invención se administra

mediante el uso de un dispositivo de inyección que comprende un tubo que tiene un calibre de aguja de 20 o más.

En una modalidad, un anticuerpo biespecífico de acuerdo con la tabla 1 en la presente se administra mediante el uso de un dispositivo de inyección que comprende un tubo que tiene un calibre de aguja de 20 o más.

En una modalidad, un anticuerpo biespecífico de acuerdo con la tabla 1 en la presente se administra mediante el uso de un dispositivo de inyección que comprende un tubo que tiene un calibre de aguja de 20 a 36. En una modalidad de ese tipo, el anticuerpo biespecífico se selecciona de una lista que consiste en bimAb05-0745, bimAb05-3761, bimAb05-3761, bimAb05-2112, bimAb05-2113, bimAb05-2114, bimAb05-3769, bimAb05-4271, bimAb05-4756, bimAb05-0396, bimAb05-0417 y bimAb05-0438.

**Administración y posología**

Un compuesto de la invención, tal como un anticuerpo, puede administrarse por vía parenteral, tal como por vía intravenosa, tal como por vía intramuscular, tal como por vía subcutánea. Alternativamente, un anticuerpo de la invención puede administrarse a través de una vía no parenteral, tal como perioral o tópica. Un anticuerpo de la invención puede administrarse profilácticamente. Un anticuerpo de la invención puede administrarse terapéuticamente (a demanda).

La dosis de los compuestos que se administrarán puede ser de alrededor de 0,01 mg a 500 mg del compuesto por día, preferentemente de alrededor de 0,1 mg a 250 mg por día, y con mayor preferencia de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 250 mg por día, por semana, cada dos semanas o por mes como dosis de carga y mantenimiento, dependiendo de la gravedad de la afección. Una dosis adecuada también puede ajustarse para un compuesto particular en función de las propiedades de ese compuesto, incluida su semivida *in vivo* o tiempo de residencia medio y su actividad

biológica. Por ejemplo, los compuestos que se administrarán podrían administrarse en una modalidad una vez a la semana, o en otra modalidad una vez cada dos semanas o en otra modalidad una vez al mes y en cualquiera de dichas modalidades en una dosis de, por ejemplo, 0,025, 0,05, 0,075, 0,1, 0,125, 0,15, 0,175, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 o 10 mg por kg de peso corporal.

Las composiciones que contienen los compuestos como se describe en la presente pueden administrarse para tratamientos profilácticos y/o en algunas modalidades tratamientos terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un sujeto que ya padece una enfermedad, tal como cualquier trastorno hemorrágico como se describió anteriormente, en una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como “cantidad con eficacia terapéutica”. Como entenderá el experto en la técnica, las cantidades efectivas para este propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y estado general del sujeto.

**Modalidades**

La invención se describe adicionalmente mediante las siguientes modalidades:

1. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este capaz de unirse al Factor IX (FIX) de acuerdo con la SEQ ID NO:1 y/o la forma activada de este (FIXa).
2. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es parte del “GrupoB” como se describe en la presente.

3. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este compite con un anticuerpo de referencia donde el anticuerpo de referencia comprende

a. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:35 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:39,

b. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:43 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:47, o

c. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:51 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:55, o

d. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:67 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:71, o

e. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1202 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1206, o

f. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1210 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1214, o

g. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1218 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1222, o

h. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID

NO:1226 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1230, o

i. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1234 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1238, o

j. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1242 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1246.

4. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad anterior, donde el anticuerpo de referencia es un Fab.

5. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende

a. un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:35 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:39; o

b. un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:43 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:47; o

c. un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:51 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:55; o

d. un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:67 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:71; o

e. un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:1202 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:1206; o

f. un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:1210 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:1214; o

g. un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:1218 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:1222; o

h. un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:1226 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:1230; o

i. un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:1234 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:1238; o

j. un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la

secuencia identificada por la SEQ ID NO:1242 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:1246.

6. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 5, en donde el dominio variable de cadena pesada es al menos 92, 94, 96, 97, 98, 99, 99,1 o 99,2 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:35, 43, 51, 67, 1202, 1210, 1218, 1226, 1234 o 1242 respectivamente.
7. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 5, en donde el dominio variable de cadena ligera es al menos 92, 94, 96, 97, 98, 99, 99,1 o 99,2 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO: 39, 47, 55, 71, 1206, 1214, 1222, 1230, 1238 o 1246 respectivamente.
8. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 6 y 7, donde tanto el dominio variable de cadena pesada como el dominio variable de cadena ligera son al menos 92, 94, 96, 97, 98, 99, 99,1 o 99,2 % idénticos a las SEQ ID identificadas.
9. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos L337, R338, S339, T340, K341 y T343 de la SEQ ID NO:1.
10. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende el residuo de aminoácidos R338 de la SEQ ID NO:1.
11. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con

cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende los residuos de aminoácidos R338 y K341 de la SEQ ID NO:1.

12. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende dos o tres de los residuos de aminoácidos L337, R338, S339, T340, K341 y T343 de la SEQ ID NO:1.

13. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende cuatro o cinco de los residuos de aminoácidos L337, R338, S339, T340, K341 y T343 de la SEQ ID NO:1.

14. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende

    a. R338, S339, T340, K341 y T343,
    b. L337, S339, T340, K341 y T343,
    c. L337, R338, T340, K341 y T343,
    d. L337, R338, S339, K341 y T343,
    e. L337, R338, S339, T340 y T343
    f. L337, R338, S339, T340 y K341,
    g. L337, R338, S339 y T340, o
    h. R338, T340 y K341

    de la SEQ ID NO:1.

15. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-11, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende los residuos de aminoácidos

    a. R338, T340 y K341 de la SEQ ID NO:1, o

    b. L337, R338, S339, T340 y K341 de la SEQ ID NO:1.

16. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende un parátopo que tiene los siguientes residuos de aminoácidos

    a. H30, D31, W53, D56, S102, S104, Y106 y N107 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:67) e Y91 y S92 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:71), que comprende opcionalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos en los diez residuos de aminoácidos paratópicos mencionados, o

    b. H30, D31, W53, S102, S104, Y106 y N107 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:51) e Y91 y S92 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:55), que comprende opcionalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos en los nueve residuos de aminoácidos paratópicos mencionados.

17. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-16, que comprende un parátopo que tiene los siguientes residuos de aminoácidos: D30, D31, W53, S102, S104 y N107 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:35) e Y91 y S92 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:39), que comprende opcionalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos en los ocho residuos de aminoácidos

paratópicos mencionados.

18. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 16 o 17 donde dicha o dichas sustituciones son sustituciones conservadoras.

19. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende

    a.

        i. tres secuencias de CDR de cadena pesada con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:35 y

        ii. tres secuencias de CDR de cadena ligera con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:39, o

    b.

        i. tres secuencias de CDR de cadena pesada con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:43 y

        ii. tres secuencias de CDR de cadena ligera con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:47, o

c.

i. tres secuencias de CDR de cadena pesada con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:51 y

ii. tres secuencias de CDR de cadena ligera con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:55, o

d.

i. tres secuencias de CDR de cadena pesada con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:67 y

ii. tres secuencias de CDR de cadena ligera con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:71, o

e.

i. tres secuencias de CDR de cadena pesada con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1202 y

ii. tres secuencias de CDR de cadena ligera con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de

CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1206, o

f.

i. tres secuencias de CDR de cadena pesada con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1210 y

ii. tres secuencias de CDR de cadena ligera con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1214, o

g.

i. tres secuencias de CDR de cadena pesada con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1218 y

ii. tres secuencias de CDR de cadena ligera con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1222, o

h.

i. tres secuencias de CDR de cadena pesada con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1226 y

ii. tres secuencias de CDR de cadena ligera con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1230, o

i.

i. tres secuencias de CDR de cadena pesada con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1234 y

ii. tres secuencias de CDR de cadena ligera con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1238, o

j.

i. tres secuencias de CDR de cadena pesada con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1242 y

ii. tres secuencias de CDR de cadena ligera con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1246.

20. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 19, donde las tres secuencias de CDR de cadena pesada tienen como máximo 9, tal como 8, tal como 7 o tal como 6 cambios de aminoácidos

en comparación con las CDR de las SEQ ID NOs identificadas.

21. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 19, donde las tres secuencias de CDR de cadena pesada tienen como máximo 5, tal como 4, tal como 3, tal como 2 o como mucho 1 cambio de aminoácidos en comparación con las CDR de las SEQ ID NOs identificadas.
22. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 19, donde las tres secuencias de CDR de cadena ligera tienen como máximo 9, tal como 8, tal como 7 o tal como 6 cambios de aminoácidos en comparación con las CDR de las SEQ ID NOs identificadas.
23. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 19, donde las tres secuencias de CDR de cadena ligera tienen como máximo 5, tal como 4, tal como 3, tal como 2 o como mucho 1 cambio de aminoácidos en comparación con las CDR de las SEQ ID identificadas.
24. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende
    a. las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:35 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:39, o
    b. las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:43 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:47, o
    c. las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:51 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:55, o

d. las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:67 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:71, o

e. las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1202 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1206, o

f. las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1210 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1214, o

g. las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1218 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1222, o

h. las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1226 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1230, o

i. las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1234 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1238, o

j. las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1242 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1246.

25. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende

a. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:35

y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:39, o

b. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:43 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:47, o

c. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:51 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:55, o

d. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:67 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:71, o

e. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1202 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1206, o

f. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1210 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1214, o

g. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1218 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1222, o

h. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1226 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1230, o

i. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1234 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ

ID NO:1238, o

j. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1242 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1246.

26. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este capaz de unirse al FX (SEQ ID NO:2) y/o la forma activada de este (FXa).

27. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 26, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es parte del “Grupo2”.

28. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 26, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este compite con un anticuerpo de referencia donde el anticuerpo de referencia comprende

a. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:467 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:471, o

b. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:483 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:487, o

c. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:707 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:711, o

d. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:731 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:735, o

e. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:907 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:911, o

f. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1075 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1079.

29. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo de referencia es un Fab.

30. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:467, 483, 707, 731, 907 o 1075 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:471, 487, 711, 735, 911 o 1079.

31. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 30, donde el dominio variable de cadena pesada es al menos 92, 94, 96, 97, 98, 99, 99,1 o 99,2 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO: 467, 483, 707, 731, 907 o 1075.

32. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 30, donde el dominio variable de cadena pesada es al menos 92, 94, 96, 97, 98, 99, 99,1 o 99,2 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:471, 487, 711, 735, 911 o 1079.

33. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 31 y 32, donde tanto el dominio variable de cadena pesada como el

dominio variable de cadena ligera son al menos 92, 94, 96, 97, 98, 99 o 99,1 % idénticos a las SEQ ID identificadas.

34. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos E103, Q104, V108, R113, T116, L117, D119, I125, T127, E228, F229, Y230, E266, R287, P291, I292, P304, L419, K420, D423, R424, M426, K427 y T428 del FX(a).

35. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 de los residuos de aminoácidos E103, Q104, V108, R113, T116, L117, D119, I125, T127, E228, F229, Y230, E266, R287, P291, I292, P304, L419, K420, D423, R424, M426, K427 y T428 del FX(a).

36. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende los residuos de aminoácidos Y230, D423, R424 y K427 del FX(a).

37. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende los residuos de aminoácidos E103, Q104, V108, R113, T116, L117, D119, I125, T127, E228, F229, Y230, E266, R287, P291, I292, P304, L419, K420, D423, R424, M426, K427 y T428 del FX(a).

38. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con

cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende un parátopo que comprende los siguientes residuos de aminoácidos: K23, S25, G26, Y27, F29, S33, D52, S54, D55, F57, S77, H100, Y101, Y102, N103, S104 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:467) y los residuos V29, S30, S31, Y33, Y50, P52, S54, R55, R57 y D94 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:471), que comprende opcionalmente uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, eliminaciones o inserciones de aminoácidos en los 26 residuos de aminoácidos paratópicos mencionados.

39. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos E103, Q104, V108, R113, T116, L117, A118, D119, I125, T127, S227, E228, Y230, R287, I292, L303, P304, L419, K420, D423, R424, M426, K427 y T428 del FX(a).

40. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 de los residuos de aminoácidos E103, Q104, V108, R113, T116, L117, A118, D119, I125, T127, S227, E228, Y230, R287, I292, L303, P304, L419, K420, D423, R424, M426, K427 y T428 del FX(a).

41. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de unirse a un epítopo que comprende los residuos de aminoácidos E103, Q104, V108, R113, T116, L117, D119, I125, T127, E228, F229, Y230, E266, R287, P291, I292, P304, L419, K420, D423,

R424, M426, K427 y T428 del FX(a).

42. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende un parátopo que comprende los siguientes residuos de aminoácidos: K23, G24, S25, G26, Y27, W33, D52, S54, D55, Y57, S77, L99, H100, Y101, Y102, N103 y S104 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:483) y los residuos S30, S31, Y33, Y50, Q52, S54, R55, R57, Y92 y D94 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:487), que comprende opcionalmente uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, eliminaciones o inserciones de aminoácidos en los 27 residuos de aminoácidos paratópicos mencionados.

43. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 38 o 42 donde dicha o dichas sustituciones son sustituciones conservadoras.

44. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 26-43, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende

    a. tres secuencias de CDR de cadena pesada con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:467 y

       tres secuencias de CDR de cadena ligera con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:471; o

    b. tres secuencias de CDR de cadena pesada con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR

del dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:483, y

tres secuencias de CDR de cadena ligera con como máximo 10 cambios de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:487.

45. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 44, donde las tres secuencias de CDR de cadena pesada tienen como máximo 9, tal como 8, tal como 7 o tal como 6 cambios de aminoácidos en comparación con las CDR de las SEQ ID identificadas.

46. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 44, donde las tres secuencias de CDR de cadena pesada tienen como máximo 5, tal como 4, tal como 3, tal como 2 o como máximo 1 cambio de aminoácidos en comparación con las CDR de las SEQ ID identificadas.

47. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 44, donde las tres secuencias de CDR de cadena ligera tienen como máximo 9, tal como 8, tal como 7 o tal como 6 cambios de aminoácidos en comparación con las CDR de las SEQ ID identificadas.

48. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 44, donde las tres secuencias de CDR de cadena ligera tienen como máximo 5, tal como 4, tal como 3, tal como 2 o como máximo 1 cambio de aminoácidos en comparación con las CDR de las SEQ ID identificadas.

49. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende las secuencias de CDR de

a. el dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:467

y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:471; o

b. el dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:483 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:487; o

c. el dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:555 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:559; o

d. el dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:587 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:591; o

e. el dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:707 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:711; o

f. el dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:731 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:735; o

g. el dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:907 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:911; o

h. el dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1075 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1079.

50. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de

unión al antígeno de este comprende

a. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:467 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:471; o
b. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:483 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:487; o
c. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:555 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:559; o
d. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:587 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:591; o
e. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:707 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:711; o
f. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:731 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:735; o
g. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:907 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:911; o
h. un dominio variable de cadena pesada identificado por la SEQ ID NO:1075 y un dominio variable de cadena ligera identificado por la SEQ ID NO:1079.

51. Un anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este capaz de unirse al FIX de acuerdo con la SEQ ID NO:1 o la forma activada de este (FIXa), y al FX (SEQ ID NO:2) o la forma activada de este (FXa).

52. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 51, donde el anticuerpo comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 1-50.

53. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 51, donde el anticuerpo comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 2-25.

54. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 51, donde el anticuerpo comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 26-50.

55. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 51, donde el anticuerpo comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 27-50.

56. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 51, donde el anticuerpo comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 1-25 y un fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 26-50.

57. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de

acuerdo con la modalidad 51, donde el anticuerpo comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 2-25 y un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores 27-50.

58. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51-57 que comprende

a. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:38, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y
la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:42, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y
la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:470, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y
la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:474, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

b. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:38, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y
la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:42, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y
la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a)

identificada por la SEQ ID NO:486, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:490, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

c. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:46, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:50, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:470, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:474, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

d. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:54, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:58, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:470, que comprende opcionalmente 1, 2

o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:474, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

e. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:54, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:58, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:486, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:490, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

f. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:54, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:58, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:558, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:562, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

g. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:54, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:58, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:590, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:594, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

h. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:54, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:58, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:710, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a)

identificada por la SEQ ID NO:714, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

i. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:54, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:58, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:734, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:738, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

j. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:54, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:58, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:910, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:914, que comprende opcionalmente 1, 2

o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

k. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:54, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:58, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:1078, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:1082, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

l. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:70, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:74, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:470, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a)

identificada por la SEQ ID NO:474, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

m. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:70, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:74, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:486, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:490, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

n. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:1205, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:1209, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:1213, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos;

y

la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:1217, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

o. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:1221, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:1225, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:470, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:474, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

p. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:1229, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:1233, que comprende opcionalmente 1,

2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:470, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:474, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

q. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:1237, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:1241, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:470, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:474, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

r. la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:1245, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos;

y

la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificada por la SEQ ID NO:1249, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:470, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

la secuencia de CDR3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificada por la SEQ ID NO:474, que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

59. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51-57 que comprende

a. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:36, 37 y 38, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:40, 41 y 42, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:468, 469 y 470, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:472, 473 y 474, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

b. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:36, 37 y 38, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:40, 41 y 42, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:484, 485 y 486, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:488, 489 y 490, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

c. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:44, 45 y 46, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a)

identificadas por las SEQ ID NOs:48, 49 y 50, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:468, 469 y 470, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:472, 473 y 474, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

d. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:52, 53 y 54, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:56, 57 y 58, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:468, 469 y 470, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:472, 473 y 474, respectivamente, que

comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

e. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:52, 53 y 54, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:56, 57 y 58, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:708, 709 y 710, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:712, 713 y 714, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

f. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:52, 53 y 54, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:56, 57 y 58, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones

y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:732, 733 y 734, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:736, 737 y 738, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

g. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:52, 53 y 54, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:56, 57 y 58, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:908, 909 y 910, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:912, 913 y 914, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

h. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:52, 53 y 54, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:56, 57 y 58, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:1076, 1077 y 1078, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:1080, 1081 y 1082, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

i. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:52, 53 y 54, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:56, 57 y 58, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-

FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:484, 485 y 486, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:488, 489 y 490, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

j. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:68, 69 y 70, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:72, 73 y 74, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:468, 469 y 470, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:472, 473 y 474, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

k. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:68, 69 y 70, respectivamente,

que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:72, 73 y 74, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:484, 485 y 486, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:488, 489 y 490, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

l. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:1203, 1204 y 1205, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:1207, 1208 y 1209, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:468, 469 y 470, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3

sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:472, 473 y 474, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

m. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:1211, 1212 y 1213, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:1215, 1216 y 1217, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:468, 469 y 470, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:472, 473 y 474, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

n. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:1219, 1220 y 1221, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:1223, 1224 y 1225, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:468, 469 y 470, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:472, 473 y 474, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

o. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:1227, 1228 y 1229, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:1231, 1232 y 1233, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:468, 469 y 470, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a)

identificadas por la SEQ ID NOs:472, 473 y 474, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

p. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:1235, 1236 y 1237, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:1239, 1240 y 1241, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:468, 469 y 470, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:472, 473 y 474, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; o

q. las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:1243, 1244 y 1245, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX(a) identificadas por las SEQ ID NOs:1247, 1248 y 1249,

respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena pesada del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:468, 469 y 470, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos; y

las secuencias de CDR1-3 de cadena ligera del anticuerpo anti-FX(a) identificadas por la SEQ ID NOs:472, 473 y 474, respectivamente, que comprenden opcionalmente 1, 2 o 3 sustituciones y/o eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos.

60. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 51, donde el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico capaz de unirse específicamente al FIX(a) y FX(a), donde los dominios de unión son los de los pares de mAb que consisten en: mAb01-9933/mAb01-8174, mAb01-9933/mAb01-9772, mAb01-9978/mAb01-8174, mAb01-9978/mAb01-9772, mAb01-9985/mAb01-8174, mAb01-9985/mAb01-9772, mAb01-9994/mAb01-8174, mAb01-9994/mAb01-9772, mAb01-9985/mAb11-1431, mAb01-9985/mAb11-1434, mAb01-9985/mAb11-1457, mAb01-9985/mAb11-1480, mAb01-9985/mAb11-1121, mAb01-9985/mAb11-1125, mAb11-0173 / mAb01-8174, mAb11-1204 / mAb01-8174, mAb11-1495 / mAb01-8174, mAb11-1501 / mAb01-8174 o mAb11-1502 / mAb01-8174.

61. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51-60, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un anticuerpo procoagulante.

62. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de

acuerdo con cualquiera de las modalidades 51-60, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de aumentar la actividad procoagulante del FIXa.

63. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51-60, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de aumentar la actividad enzimática del FIXa hacia el FX.

64. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51-60, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de sustituir funcionalmente al FVIII y/o FVIIIa.

65. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51-64, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un anticuerpo biespecífico.

66. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 63-65, donde el aumento de la actividad enzimática del FIXa hacia el FX se determina en un ensayo de generación de FXa como se describe en la presente mediante el uso de un anticuerpo anti-FIX/FIXa monovalente de un solo brazo donde el índice de estimulación es al menos 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10 000, 10 500, 11 000, 11 500, 12 000, 12 500, 13 000, 13 500, 13 730, 14 000, 14 500, 15 000, 15 500, 16 000, 16 500, 17 000, 17 500, 18 000, 18 500, 19 000 o 19 500 veces cuando se mide mediante el uso de una concentración de anticuerpos de un solo brazo,

lo cual tiene como resultado al menos un 80 % de saturación del FIXa.

67. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51-65, donde dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de proporcionar una media de trombina máxima (en nM) de al menos 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105 o 107 a una concentración de compuesto de 900 nM en un ensayo de TPR (en PRP con HA) de acuerdo con el ejemplo 16 de la presente.
68. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, donde el isotipo de anticuerpo es IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 o una combinación de estos.
69. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores y opcionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
70. La composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 69 para el tratamiento de una coagulopatía o un trastorno de la coagulación de la sangre, tal como la hemofilia A con o sin inhibidores.
71. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o la composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores para usar en un método de tratamiento de una coagulopatía o un trastorno de coagulación de la sangre.
72. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o la composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores para usar en el tratamiento de la hemofilia A con o sin inhibidores.
73. Un método para tratar a un sujeto que padece una coagulopatía o un trastorno

de coagulación de la sangre, que comprende administrar a dicho sujeto un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores.

74. Un método de acuerdo con la modalidad 73, donde la coagulopatía o el trastorno de coagulación de la sangre es hemofilia A o hemofilia A con inhibidores.

75. Uso de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-69 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que lo necesite.

76. Uso de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-69 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hemofilia A con o sin inhibidores.

77. Una célula eucariota que expresa el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-68.

78. Un kit que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o la composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-69 e instrucciones de uso.

79. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-25, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un componente (intermedio) para usar en un anticuerpo multiespecífico procoagulante.

80. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 26-50, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un componente (intermedio) para usar en un anticuerpo

multiespecífico procoagulante.

81. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-25, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un componente (intermedio) para usar en la fabricación de un anticuerpo multiespecífico procoagulante.

82. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 26-50, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un componente (intermedio) para usar en la fabricación de un anticuerpo multiespecífico procoagulante.

83. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 61-68, donde la actividad procoagulante de dicho anticuerpo mejora con respecto a la de los anticuerpos multiespecíficos descritos en WO2018/141863.

84. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 83, donde dicha mejora se determina mediante el uso de un ensayo como se describe en la presente, tal como en un ensayo de generación de FXa mediante el uso de anticuerpos anti-FIXa monovalentes de un solo brazo (OA) (como se describirá en el ejemplo 12 de la presente), un ensayo de TGT en plasma con hemofilia A (HA) (como se describirá en el ejemplo 15 de la presente), en un ensayo de TGT con PPP con HA o en un ensayo de TGT con PRP con HA (como se describirá en el ejemplo 16 de la presente) o en un modelo murino de corte transversal de la vena de la cola (TVT, por sus siglas en inglés) (como se describirá en el ejemplo 17 de la presente).

85. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de

acuerdo con la modalidad 51, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un anticuerpo biespecífico que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 14 y un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 36 o 37.

86. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 85, donde la estimulación de la actividad enzimática del FIXa hacia el FX se determina en un ensayo de generación de FXa como se describirá en el ejemplo 12 de la presente mediante el uso de un anticuerpo anti-FIX/FIXa monovalente de un solo brazo donde el índice de estimulación es al menos 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10 000, 10 500, 11 000, 11 500, 12 000, 12 500, 13 000, 13 500, 13 730, 14 000, 14 500, 15 000, 15 500, 16 000, 16 500, 17 000, 17 500, 18 000, 18 500, 19 000 o 19 500 veces cuando se mide mediante el uso de una concentración de anticuerpos de un solo brazo, lo cual tiene como resultado al menos un 80 % de saturación del FIXa.

87. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 85, donde dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es capaz de proporcionar una media de trombina máxima (en nM) de al menos 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105 o 107 a una concentración de compuesto de 900 nM en un ensayo de TPR (en PRP con HA) de acuerdo con el ejemplo 16 de la presente.

88. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las modalidades 85-87, donde el isotipo del anticuerpo es IgG1 o IgG4.

89. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 85-88 y opcionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

90. La composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con la modalidad 89 para el tratamiento de una coagulopatía o un trastorno de la coagulación de la sangre, tal como la hemofilia A con o sin inhibidores.

91. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o la composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 83-90 para usar en un método de tratamiento de una coagulopatía o un trastorno de coagulación de la sangre.

92. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o la composición de acuerdo con la modalidad 91 para usar en el tratamiento de la hemofilia A con o sin inhibidores.

93. Un método para tratar a un sujeto que padece una coagulopatía o un trastorno de coagulación de la sangre, que comprende administrar a dicho sujeto un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 83-90.

94. Un método de acuerdo con la modalidad 93, donde la coagulopatía o el trastorno de coagulación de la sangre es hemofilia A o hemofilia A con inhibidores.

95. Uso de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 83-89 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que lo necesite.

96. Uso de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 83-89 para la

fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hemofilia A con o sin inhibidores.

97. Una célula eucariota que expresa el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 83-88.

98. Un kit que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o la composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 83-89 e instrucciones de uso.

99. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 83-88, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno capaz de unirse al FIX(a) es un componente (intermedio) para usar en un anticuerpo multiespecífico procoagulante.

100. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 83-88, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este capaz de unirse al FIX(a) es un componente (intermedio) para usar en la fabricación de un anticuerpo multiespecífico procoagulante.

101. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 83-88, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un componente (intermedio) para usar en la fabricación de un anticuerpo multiespecífico procoagulante.

102. Un dispositivo de inyección que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 51-69.

103. Un dispositivo de inyección que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este o una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 83-90.

104. El dispositivo de inyección de acuerdo con la modalidad 102, donde dicho dispositivo es un dispositivo desechable y/o precargado y/o de múltiples dosis, tal como una pluma.

105. El dispositivo de inyección de acuerdo con la modalidad 104, donde dicho dispositivo es una pluma precargada.

106. El dispositivo de inyección de acuerdo con la modalidad 104, donde dicho dispositivo es una pluma de múltiples dosis.

107. El dispositivo de inyección de acuerdo con cualquiera de las modalidades 102, 104, 105 o 106, donde dicho dispositivo de inyección comprende un tubo que tiene un calibre de aguja de 20 a 36.

108. El dispositivo de inyección de acuerdo con la modalidad 103, donde dicho dispositivo es un dispositivo desechable y/o precargado y/o de múltiples dosis, tal como una pluma.

109. El dispositivo de inyección de acuerdo con la modalidad 103, donde dicho dispositivo es una pluma precargada.

110. El dispositivo de inyección de acuerdo con la modalidad 108, donde dicho dispositivo es una pluma de múltiples dosis.

111. El dispositivo de inyección de acuerdo con cualquiera de las modalidades 103, 108, 109 o 110, donde dicho dispositivo de inyección comprende un tubo que tiene un calibre de aguja de 20 a 36.

En algunas modalidades, los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de estos de la invención son anticuerpos biespecíficos procoagulantes capaces de unirse al FIX (SEQ ID NO:1) y/o la forma activada de estos (FIXa) y al FX (SEQ ID NO:2) y/o la forma activada de estos (FXa).

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico (bimAb) es bimAb05-0745, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:68): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:69): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:70): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:72): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:73): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:74): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-0746, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:44): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:45): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:46): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:48): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:49): KASRLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:50): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-1229, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:4): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:5): GISWRGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:6): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:8): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:9): KASRLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:10): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:460): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:461): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:462): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:464): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:465): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:466): QQFGSSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-2112, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:68): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:69): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:70): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:72): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:73): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:74): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:484): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:485): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:486): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:488): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:489): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:490): QQYGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-2113, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:36): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:37): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:38): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:40): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:41): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:42): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:484): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:485): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:486): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:488): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:489): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:490): QQYGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-2114, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:484): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:485): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:486): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:488): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:489): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:490): QQYGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-2115, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:44): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:45): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:46): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:48): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:49): KASRLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:50): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:484): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:485): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:486): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:488): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:489): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:490): QQYGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-2375, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:4): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:5): GISWRGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:6): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:8): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:9): KASRLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:10): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-2379, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:4): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:5): GISWRGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:6): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:8): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:9): KASRLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:10): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:476): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:477): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:478): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:480): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:481): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:482): QQFGSSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-2532, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:12): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:13): GISWRGDIIGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:14): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:16): RASKSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:17): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:18): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:460): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:461): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:462): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:464): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:465): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:466): QQFGSSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-3279, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:36): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:37): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:38): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:40): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:41): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:42): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:460): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:461): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:462): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:464): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:465): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:466): QQFGSSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-3409, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:44): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:45): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:46): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:48): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:49): KASRLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:50): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:460): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:461): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:462): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:464): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:465): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:466): QQFGSSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-3416, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:460): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:461): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:462): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:464): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:465): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:466): QQFGSSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-3755, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:68): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:69): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:70): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:72): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:73): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:74): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:460): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:461): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:462): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:464): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:465): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:466): QQFGSSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-3761, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:36): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:37): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:38): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:40): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:41): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:42): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-3769, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-3770, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:60): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:61): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:62): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:64): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:65): KASRLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:66): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-3862, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:20): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:21): GISWRGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:22): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:24): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:25): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:26): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-3863, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:28): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:29): GISWRGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:30): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:32): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:33): KASRLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:34): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-3880, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:76): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:77): GISWRGDIKGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:78): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:80): RASKSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:81): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:82): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-3886, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:84): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:85): GISWRGDIKGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:86): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:88): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:89): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:90): LEYNSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-3955, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:92): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:93): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:94): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:96): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:97): KAQRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:98): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4100, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:100): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:101): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:102): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:104): RASQSIKSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:105): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:106): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4114, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:108): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:109): GISWKGDIGGYADSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:110): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:112): RASKSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:113): KASRLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:114): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4121, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:116): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:117): GISWKGDIGGYADSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:118): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:120): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:121): KASRLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:122): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4220, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:212): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:213): GISWKGDIGGYADSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:214): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:216): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:217): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:218): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4226, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:220): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:221): GISWKGDIGGYADSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:222): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:224): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:225): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:226): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4283, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:228): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:229): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:230): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:232): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:233): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:234): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4289, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:236): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:237): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:238): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:240): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:241): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:242): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4292, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:252): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:253): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:254): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:256): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:257): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:258): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4293, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:244): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:245): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:246): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:248): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:249): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:250): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4387, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:260): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:261): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:262): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:264): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:265): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:266): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4392, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:268): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:269): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:270): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:272): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:273): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:274): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4419, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:124): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:125): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:126): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:128): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:129): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:130): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4422, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:276): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:277): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:278): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:280): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:281): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:282): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4428, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:284): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:285): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:286): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:288): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:289): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:290): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4443, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:300): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:301): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:302): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:304): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:305): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:306): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4444, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:292): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:293): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:294): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:296): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:297): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:298): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4601, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:188): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:189): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:190): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:192): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:193): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:194): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4604, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:140): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:141): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:142): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:144): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:145): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:146): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4608, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:204): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:205): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:206): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:208): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:209): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:210): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4611, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:180): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:181): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:182): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:184): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:185): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:186): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4612, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:196): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:197): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:198): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:200): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:201): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:202): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4613, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:172): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:173): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:174): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:176): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:177): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:178): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4615, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:164): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:165): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:166): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:168): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:169): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:170): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4617, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:148): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:149): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:150): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:152): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:153): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:154): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4618, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:156): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:157): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:158): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:160): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:161): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:162): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4684, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:500): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:501): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:502): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:504): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:505): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:506): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4685, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:508): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:509): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:510): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:512): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:513): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:514): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4686, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:516): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:517): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:518): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:520): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:521): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:522): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4687, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:524): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:525): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:526): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:528): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:529): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:530): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4688, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:532): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:533): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:534): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:536): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:537): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:538): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4689, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:540): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:541): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:542): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:544): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:545): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:546): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4690, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:556): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:557): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:558): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:560): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:561): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:562): QQYGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4692, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:564): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:565): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:566): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:568): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:569): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:570): QQYGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4693, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:572): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:573): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:574): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:576): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:577): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:578): QQYGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4694, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:580): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:581): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:582): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:584): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:585): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:586): QQYGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4695, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:492): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:493): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:494): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:496): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:497): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:498): QQYGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4696, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:588): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:589): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:590): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:592): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:593): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:594): QQYGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4697, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:596): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:597): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:598): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:600): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:601): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:602): QQYGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4698, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:604): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:605): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:606): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:608): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:609): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:610): QQYGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4699, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:612): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:613): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:614): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:616): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:617): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:618): QQYGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4700, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:620): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:621): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:622): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:624): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:625): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:626): QQYGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4701, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:628): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:629): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:630): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:632): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:633): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:634): QQYGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4702, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:636): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:637): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:638): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:640): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:641): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:642): QQYGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4703, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:644): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:645): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:646): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:648): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:649): GASSRAR

VL CDR3 (SEQ ID NO:650): QQYGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4704, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:652): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:653): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:654): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:656): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:657): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:658): QQFGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4705, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:660): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:661): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:662): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:664): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:665): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:666): QQFGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4706, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:668): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:669): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:670): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:672): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:673): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:674): QQFGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4707, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:676): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:677): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:678): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:680): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:681): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:682): QQFGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4708, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:684): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:685): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:686): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:688): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:689): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:690): QQFGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4709, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:692): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:693): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:694): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:696): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:697): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:698): QQFGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4710, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:700): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:701): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:702): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:704): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:705): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:706): QQFGDSRLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4788, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:308): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:309): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:310): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:312): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:313): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:314): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4884, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:316): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:317): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:318): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:320): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:321): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:322): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4895, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:340): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:341): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:342): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:344): RASQSIQSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:345): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:346): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4896, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:324): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:325): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:326): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:328): RASQKISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:329): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:330): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4898, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:332): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:333): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:334): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:336): RASQQISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:337): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:338): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4903, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:356): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:357): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:358): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:360): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:361): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:362): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4906, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:348): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:349): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:350): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:352): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:353): KASRLDK

VL CDR3 (SEQ ID NO:354): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4910, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:364): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:365): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:366): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:368): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:369): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:370): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4914, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:372): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:373): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:374): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:376): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:377): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:378): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4915, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:380): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:381): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:382): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:384): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:385): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:386): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4919, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:388): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:389): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:390): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:392): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:393): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:394): LEYQSIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4920, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:404): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:405): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:406): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:408): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:409): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:410): LEYSSWIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4921, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:396): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:397): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:398): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:400): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:401): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:402): LEYKSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4924, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:420): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:421): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:422): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:424): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:425): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:426): LEYNSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4927, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:412): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:413): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:414): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:416): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:417): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:418): LEYRSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5092, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:428): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:429): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:430): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:432): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:433): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:434): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5095, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:132): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:133): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:134): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:136): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:137): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:138): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5204, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:436): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:437): GISWRGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:438): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:440): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:441): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:442): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5205, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:444): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:445): GISWRGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:446): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:448): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:449): KASRLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:450): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5240, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:452): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:453): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:454): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:456): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:457): KASRLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:458): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5339, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:772): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:773): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:774): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:776): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:777): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:778): QQFGSSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5340, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:708): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:709): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:710): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:712): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:713): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:714): QQFGSSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5341, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:780): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:781): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:782): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:784): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:785): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:786): QQFGSSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5342, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:764): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:765): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:766): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:768): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:769): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:770): QQFGSSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5343, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:788): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:789): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:790): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:792): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:793): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:794): QQFGSSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5344, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:796): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:797): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:798): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:800): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:801): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:802): QQFGSSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5345, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:820): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:821): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:822): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:824): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:825): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:826): QQFGESQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5346, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:804): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:805): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:806): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:808): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:809): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:810): QQFGSSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5347, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:828): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:829): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:830): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:832): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:833): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:834): QQFGESQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5348, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:812): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:813): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:814): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:816): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:817): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:818): QQFGSSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5349, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:836): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:837): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:838): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:840): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:841): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:842): QQFGESQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5350, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:716): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:717): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:718): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:720): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:721): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:722): QQFGESQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5351, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:844): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:845): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:846): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:848): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:849): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:850): QQFGESQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5352, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:852): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:853): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:854): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:856): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:857): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:858): QQFGESQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5353, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:876): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:877): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:878): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:880): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:881): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:882): QQFGNSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5354, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:860): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:861): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:862): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:864): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:865): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:866): QQFGESQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5355, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:884): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:885): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:886): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:888): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:889): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:890): QQFGNSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5356, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:868): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:869): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:870): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:872): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:873): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:874): QQFGESQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5357, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:892): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:893): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:894): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:896): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:897): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:898): QQFGNSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5358, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:724): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:725): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:726): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:728): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:729): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:730): QQFGNSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5359, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:900): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:901): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:902): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:904): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:905): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:906): QQFGNSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5361, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:924): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:925): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:926): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:928): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:929): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:930): QQFGNSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5362, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:908): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:909): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:910): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:912): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:913): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:914): QQFGNSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5363, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:732): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:733): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:734): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:736): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:737): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:738): QQFGQSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5364, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:916): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:917): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:918): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:920): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:921): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:922): QQFGNSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5365, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:932): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:933): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:934): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:936): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:937): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:938): QQFGQSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5366, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:940): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:941): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:942): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:944): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:945): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:946): QQFGQSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5367, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:964): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:965): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:966): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:968): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:969): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:970): QQFGQSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5369, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:972): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:973): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:974): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:976): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:977): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:978): QQFGQSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5370, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:948): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:949): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:950): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:952): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:953): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:954): QQFGQSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5371, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:740): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:741): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:742): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:744): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:745): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:746): QQFGDAQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5372, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:956): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:957): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:958): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:960): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:961): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:962): QQFGQSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5373, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:980): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:981): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:982): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:984): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:985): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:986): QQFGDAQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5374, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:988): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:989): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:990): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:992): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:993): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:994): QQFGDAQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5375, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1012): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:1013): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1014): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1016): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1017): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1018): QQFGDAQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5377, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1020): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:1021): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1022): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1024): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1025): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1026): QQFGDAQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5378, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:996): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:997): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:998): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1000): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1001): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1002): QQFGDAQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5379, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:748): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:749): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:750): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:752): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:753): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:754): QQFGDTQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5380, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1004): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1005): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1006): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1008): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1009): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1010): QQFGDAQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5381, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1028): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1029): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1030): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1032): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1033): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1034): QQFGDTQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5383, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1(SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1052): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1053): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1054): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1056): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1057): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1058): QQFGDTQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5384, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1036): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1037): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1038): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1040): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1041): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1042): QQFGDTQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5385, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1060): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1061): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1062): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1064): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1065): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1066): QQFGDTQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5386, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1044): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1045): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1046): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1048): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1049): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1050): QQFGDTQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5387, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1068): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:1069): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1070): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1072): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1073): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1074): QQFGDTQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5388, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1076): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:1077): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1078): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1080): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1081): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1082): QQFGDTQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5389, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1100): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1101): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1102): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1104): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1105): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1106): QQFGDNQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5390, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:756): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:757): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:758): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:760): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:761): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:762): QQFGDNQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5391, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1108): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1109): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1110): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1112): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1113): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1114): QQFGDNQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5392, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1084): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1085): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1086): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1088): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1089): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1090): QQFGDNQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5393, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1116): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1117): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1118): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1120): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1121): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1122): QQFGDNQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5394, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1092): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1093): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1094): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1096): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1097): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1098): QQFGDNQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5395, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1124): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:1125): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1126): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1128): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1129): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1130): QQFGDNQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5396, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1132): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:1133): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1134): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1136): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1137): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1138): QQFGDNQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5397, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1156): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1157): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1158): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1160): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1161): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1162): QQFGDDQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5399, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1164): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1165): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1166): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1168): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1169): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1170): QQFGDDQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5400, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1140): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1141): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1142): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1144): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1145): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1146): QQFGDDQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5401, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1172): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1173): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1174): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1176): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1177): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1178): QQFGDDQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5402, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1148): TSWIS

VH CDR2 (SEQ ID NO:1149): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1150): LHYYHSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1152): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1153): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1154): QQFGDDQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5403, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1180): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:1181): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1182): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1184): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1185): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1186): QQFGDDQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5406, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1188): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:1189): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1190): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:1192): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1193): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1194): QQFGDDQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-5413, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:52): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:53): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:54): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:56): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:57): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:58): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:548): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:549): MIDPSDSYTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:550): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:552): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:553): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:554): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4271, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1203): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:1204): GISWKGDIGGYVDSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1205): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:1207): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1208): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1209): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-4756, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1211): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:1212): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1213): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:1215): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1216): KASKLER

VL CDR3 (SEQ ID NO:1217): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-0396, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1219): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:1220): GISWRGDIGGYAKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1221): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:1223): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1224): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1225): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-0417, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1227): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:1228): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1229): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:1231): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1232): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1233): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico es bimAb05-0438, donde el brazo anti-FIX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:1235): DYAMH

VH CDR2 (SEQ ID NO:1236): GISWRGDIGGYVKSVKG

VH CDR3 (SEQ ID NO:1237): SYGSGSFYNAFDS

VL CDR1 (SEQ ID NO:1239): RASQSISSWLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:1240): KASKLDR

VL CDR3 (SEQ ID NO:1241): LEYSSYIRT

y donde el brazo anti-FX(a) comprende las siguientes secuencias de CDR:

VH CDR1 (SEQ ID NO:468): TSWIV

VH CDR2 (SEQ ID NO:469): MIDPSDSFTSYSPSFQG

VH CDR3 (SEQ ID NO:470): LHYYNSEEFDV

VL CDR1 (SEQ ID NO:472): RASQSVSSSYLA

VL CDR2 (SEQ ID NO:473): GQSSRTR

VL CDR3 (SEQ ID NO:474): QQFGDSQLFT

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:67 y SEQ ID NO:71, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:43 y SEQ ID NO:47, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:7, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:459 y SEQ ID NO:463, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:67 y SEQ ID NO:71, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:483 y SEQ ID NO:487, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:35 y SEQ ID NO:39, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:483 y SEQ ID NO:487, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:483 y SEQ ID NO:487, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:43 y SEQ ID NO:47, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:483 y SEQ ID NO:487, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:7, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:7, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:475 y SEQ ID NO:479, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:11 y SEQ ID NO:15, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:459 y SEQ ID NO:463, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:35 y SEQ ID NO:39, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:459 y SEQ ID NO:463, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:43 y SEQ ID NO:47, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:459 y SEQ ID NO:463, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:459 y SEQ ID NO:463, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:67 y SEQ ID NO:71, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:459 y SEQ ID NO:463, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:35 y SEQ ID NO:39, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:59 y SEQ ID NO:63, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:19 y SEQ ID NO:23, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:27 y SEQ ID NO:31, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:75 y SEQ ID NO:79, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:83 y SEQ ID NO:87, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:91 y SEQ ID NO:95, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:99 y SEQ ID NO:103, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:107 y SEQ ID NO:111, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:115 y SEQ ID NO:119, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:211 y SEQ ID NO:215, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:219 y SEQ ID NO:223, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:227 y SEQ ID NO:231, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:235 y SEQ ID NO:239, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:251 y SEQ ID NO:255, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:243 y SEQ ID NO:247, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:259 y SEQ ID NO:263, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:267 y SEQ ID NO:271, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:123 y SEQ ID NO:127, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:275 y SEQ ID NO:279, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:283 y SEQ ID NO:287, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:299 y SEQ ID NO:303, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:291 y SEQ ID NO:295, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:187 y SEQ ID NO:191, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:139 y SEQ ID NO:143, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:203 y SEQ ID NO:207, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:179 y SEQ ID NO:183, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:195 y SEQ ID NO:199, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:171 y SEQ ID NO:175, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:163 y SEQ ID NO:167, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:147 y SEQ ID NO:151, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:155 y SEQ ID NO:159, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:499 y SEQ ID NO:503, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:507 y SEQ ID NO:511, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:515 y SEQ ID NO:519, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:523 y SEQ ID NO:527, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:531 y SEQ ID NO:535, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:539 y SEQ ID NO:543, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:555 y SEQ ID NO:559, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:563 y SEQ ID NO:567, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:571 y SEQ ID NO:575, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:579 y SEQ ID NO:583, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:491 y SEQ ID NO:495, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:587 y SEQ ID NO:591, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:595 y SEQ ID NO:599, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:603 y SEQ ID NO:607, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:611 y SEQ ID NO:615, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:619 y SEQ ID NO:623, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:627 y SEQ ID NO:631, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:635 y SEQ ID NO:639, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:643 y SEQ ID NO:647, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:651 y SEQ ID NO:655, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:659 y SEQ ID NO:663, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:667 y SEQ ID NO:671, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:675 y SEQ ID NO:679, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:683 y SEQ ID NO:687, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:691 y SEQ ID NO:695, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:699 y SEQ ID NO:703, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:307 y SEQ ID NO:311, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:315 y SEQ ID NO:319, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:339 y SEQ ID NO:343, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:323 y SEQ ID NO:327, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:331 y SEQ ID NO:335, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:355 y SEQ ID NO:359, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:347 y SEQ ID NO:351, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:363 y SEQ ID NO:367, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:371 y SEQ ID NO:375, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:379 y SEQ ID NO:383, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:387 y SEQ ID NO:391, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:403 y SEQ ID NO:407, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:395 y SEQ ID NO:399, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:419 y SEQ ID NO:423, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:411 y SEQ ID NO:415, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:427 y SEQ ID NO:431, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:131 y SEQ ID NO:135, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:435 y SEQ ID NO:439, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:443 y SEQ ID NO:447, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:451 y SEQ ID NO:455, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:771 y SEQ ID NO:775, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:707 y SEQ ID NO:711, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:779 y SEQ ID NO:783, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:763 y SEQ ID NO:767, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:787 y SEQ ID NO:791, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:795 y SEQ ID NO:799, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:819 y SEQ ID NO:823, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:803 y SEQ ID NO:807, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:827 y SEQ ID NO:831, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:811 y SEQ ID NO:815, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:835 y SEQ ID NO:839, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:715 y SEQ ID NO:719, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:843 y SEQ ID NO:847, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:851 y SEQ ID NO:855, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:875 y SEQ ID NO:879, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:859 y SEQ ID NO:863, respectivamente. En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:883 y SEQ ID NO:887, respectivamente. En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID

NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:867 y SEQ ID NO:871, respectivamente. En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:891 y SEQ ID NO:895, respectivamente. En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:723 y SEQ ID NO:727, respectivamente. En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:899 y SEQ ID NO:903, respectivamente. En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:923 y SEQ ID NO:927, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:907 y SEQ ID NO:911, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del

brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:731 y SEQ ID NO:735, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:915 y SEQ ID NO:919, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:931 y SEQ ID NO:935, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:939 y SEQ ID NO:943, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:963 y SEQ ID NO:967, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del

brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:971 y SEQ ID NO:975, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:947 y SEQ ID NO:951, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:739 y SEQ ID NO:743, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:955 y SEQ ID NO:959, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:979 y SEQ ID NO:983, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del

brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:987 y SEQ ID NO:991, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1011 y SEQ ID NO:1015, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1019 y SEQ ID NO:1023, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:995 y SEQ ID NO:999, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:747 y SEQ ID NO:751, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del

brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1003 y SEQ ID NO:1007, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1027 y SEQ ID NO:1031, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1051 y SEQ ID NO:1055, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1035 y SEQ ID NO:1039, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1059 y SEQ ID NO:1063, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del

brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1043 y SEQ ID NO:1047, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1067 y SEQ ID NO:1071, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1075 y SEQ ID NO:1079, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1099 y SEQ ID NO:1103, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:755 y SEQ ID NO:759, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del

brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1107 y SEQ ID NO:1111, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1083 y SEQ ID NO:1087, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1115 y SEQ ID NO:1119, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1091 y SEQ ID NO:1095, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1123 y SEQ ID NO:1127, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del

brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1131 y SEQ ID NO:1135, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1155 y SEQ ID NO:1159, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1163 y SEQ ID NO:1167, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1139 y SEQ ID NO:1143, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1171 y SEQ ID NO:1175, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del

brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1147 y SEQ ID NO:1151, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1179 y SEQ ID NO:1183, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1187 y SEQ ID NO:1191, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:55, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:547 y SEQ ID NO:551, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1202 y SEQ ID NO:1206, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del

brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1210 y SEQ ID NO:1214, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1218 y SEQ ID NO:1222, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1226 y SEQ ID NO:1230, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1234 y SEQ ID NO:1238, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el anticuerpo biespecífico comprende los dominios VH y VL del brazo anti-FIX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:1242 y SEQ ID NO:1246, respectivamente, y

los dominios VH y VL del brazo anti-FX(a) correspondientes a la SEQ ID NO:467 y SEQ ID NO:471, respectivamente.

En una modalidad, el parátopo de un anticuerpo anti-FIX(a) o fragmento de unión al

antígeno de este de la invención comprende los residuos de aminoácidos H30, D31, W53, D56, S102, S104, Y106 y N107 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:67) y los residuos Y91 y S92 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:71).

En una modalidad, un anticuerpo anti-FIX(a) o fragmento de unión al antígeno de este de la invención comprende una, dos o tres sustituciones o eliminaciones de aminoácidos dentro del grupo de residuos de aminoácidos paratópicos H30, D31, W53, D56, S102, S104, Y106 y N107 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:67) y los residuos Y91 y S92 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:71).

En otra modalidad, el parátopo de un anticuerpo anti-FIX(a) o fragmento de unión al antígeno de este de la invención comprende los residuos de aminoácidos D30, D31, W53, S102, S104 y N107 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:35) y los residuos Y91 y S92 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:39).

En otra modalidad, un anticuerpo anti-FIX(a) de la invención comprende una, dos o tres sustituciones o eliminaciones de aminoácidos dentro del grupo de residuos de aminoácidos paratópicos: D30, D31, W53, S102, S104 y N107 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:35) y los residuos Y91 y S92 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:39).

En una modalidad, las secuencias de CDR de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la invención pueden describirse mediante los residuos de aminoácidos paratópicos anti-FIX(a) que son parte de las CDR.

En una modalidad de ese tipo, las CDR paratópicas anti-FIX(a) son

VH CDR1 (basada en la SEQ ID NO:68): **D**XXXX

VH CDR2 (basada en la SEQ ID NO:69): XXX**W**XX**D**XXXXXXXXX

VH CDR3 (basada en la SEQ ID NO:70): XXX**SXSXYNXXXX**

VL CDR1 (basada en la SEQ ID NO:72): XXXXXXXXXXX

VL CDR2 (basada en la SEQ ID NO:73): XXXXXXX

VL CDR3 (basada en la SEQ ID NO:74): XX**YS**XXXXX

donde los residuos de aminoácidos paratópicos están en negrita, y X representa un residuo de aminoácido de origen natural.

En otra modalidad de ese tipo, las CDR paratópicas anti-FIX(a) son

VH CDR1 (basada en la SEQ ID NO:36): **D**XXXX

VH CDR2 (basada en la SEQ ID NO:37): XXX**W**XXXXXXXXXXXXX

VH CDR3 (basada en la SEQ ID NO:38): XXX**SXSXXNXXXX**

VL CDR1 (basada en la SEQ ID NO:40): XXXXXXXXXXX

VL CDR2 (basada en la SEQ ID NO:41): XXXXXXX

VL CDR3 (basada en la SEQ ID NO:42): XX**YS**XXXXX

donde los residuos de aminoácidos paratópicos están en negrita, y X representa un residuo de aminoácido de origen natural.

En otra modalidad de ese tipo, las CDR paratópicas anti-FIX(a) son

VH CDR1 (basada en la SEQ ID NO:52): **D**XXXX

VH CDR2 (basada en la SEQ ID NO:53): XXX**W**XXXXXXXXXXXXX

VH CDR3 (basada en la SEQ ID NO:54): XXX**SXSXYNXXXX**

VL CDR1 (basada en la SEQ ID NO:56): XXXXXXXXXXX

VL CDR2 (basada en la SEQ ID NO:57): XXXXXXX

VL CDR3 (basada en la SEQ ID NO:58): XX**YS**XXXXX

donde los residuos de aminoácidos paratópicos están en negrita, y X representa un residuo de aminoácido de origen natural.

En una modalidad, el parátopo de un anticuerpo anti-FX(a) de la invención comprende

los residuos K23, S25, G26, Y27, F29, W33, D52, S54, D55, F57, S77, H100, Y101, Y102, N103 y S104 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:467), y los residuos V29, S30, S31, Y33, Y50, Q52, S54, R55, R57 y D94 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:471).

En otra modalidad, un anticuerpo anti-FX(a) de la invención comprende una, dos o tres sustituciones o eliminaciones de aminoácidos dentro del grupo de residuos paratópicos K23, S25, G26, Y27, F29, W33, D52, S54, D55, F57, S77, H100, Y101, Y102, N103 y S104 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:467) y los residuos V29, S30, S31, Y33, Y50, Q52, S54, R55, R57 y D94 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:471).

En otra modalidad, el parátopo de un anticuerpo anti-FX(a) de la invención comprende los residuos K23, G24, S25, G26, Y27, W33, D52, S54, D55, Y57, S77, L99, H100, Y101, Y102, N103 y S104 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:483) y los residuos S30, S31, Y33, Y50, Q52, S54, R55, R57, Y92 y D94 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:487).

En otra modalidad, un anticuerpo anti-FX(a) de la invención comprende una, dos o tres sustituciones o eliminaciones de aminoácidos dentro del grupo de residuos paratópicos K23, G24, S25, G26, Y27, W33, D52, S54, D55, Y57, S77, L99, H100, Y101, Y102, N103 y S104 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:483) y los residuos S30, S31, Y33, Y50, Q52, S54, R55, R57, Y92 y D94 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:487).

En una modalidad, las secuencias de CDR de un anticuerpo de ese tipo pueden describirse mediante los residuos de aminoácidos paratópicos anti-FX(a) que son parte de las CDR.

En una modalidad de ese tipo, las CDR paratópicas anti-FX(a) son

VH CDR1 (basada en la SEQ ID NO:468): XX**W**XX

VH CDR2 (basada en la SEQ ID NO:469): XX**D**X**SD**X**F**XXXXXXXXX

VH CDR3 (basada en la SEQ ID NO:470): X**HYYNSXXXXX**

VL CDR1 (basada en la SEQ ID NO:472): XXXXX**VSS**X**Y**XX

VL CDR2 (basada en la SEQ ID NO:473): X**Q**X**SR**X**R**

VL CDR3 (basada en la SEQ ID NO:474): XXXX**D**XXXXX

donde los residuos de aminoácidos paratópicos están en negrita, y X representa un residuo de aminoácido de origen natural.

En otra modalidad de ese tipo, las CDR paratópicas anti-FX(a) son

VH CDR1 (basada en la SEQ ID NO:484): XX**W**XX

VH CDR2 (basada en la SEQ ID NO:485): XX**DXSD**X**Y**XXXXXXXXX

VH CDR3 (basada en la SEQ ID NO:486): **LHYYNSXXXXX**

VL CDR1 (basada en la SEQ ID NO:488): XXXXXXX**SS**X**Y**XX

VL CDR2 (basada en la SEQ ID NO:489): X**Q**X**SR**X**R**

VL CDR3 (basada en la SEQ ID NO:490): XX**Y**X**D**XXXXX

donde los residuos de aminoácidos paratópicos están en negrita, y X representa un residuo de aminoácido de origen natural.

En una modalidad, un anticuerpo de la invención es un anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este capaz de estimular la actividad enzimática del FIXa hacia el FX que comprende un primer sitio de unión al antígeno capaz de unirse al FIX (SEQ ID NO:1) y/o la forma activada de este (FIXa), y un segundo sitio de unión al antígeno capaz de unirse al FX (SEQ ID NO:2) y/o la forma activada de este (FXa).

En una modalidad de ese tipo, el primer sitio de unión al antígeno comprende un parátopo que comprende los residuos de aminoácidos D30, D31, S53, S102, S104 y N107 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:35) y los residuos de

aminoácidos Y91 y S92 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:39), y el segundo sitio de unión al antígeno comprende un parátopo que comprende los residuos de aminoácidos K23, G24, S25, G26, Y27, W33, D52, S54, D55, Y57, S77, L99, H100, Y101, Y102, N103 y S104 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:483) y los residuos de aminoácidos S30, S31, Y33, Y50, P52, S54, R55, R57, Y92 y D94 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:487).

En una modalidad de ese tipo, el primer sitio de unión al antígeno comprende un parátopo que comprende los residuos de aminoácidos H30, D31, W53, D56, S102, S104, Y106 y N107 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:67) y los residuos de aminoácidos Y91 y S92 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:71), y el segundo sitio de unión al antígeno comprende un parátopo que comprende los residuos de aminoácidos K23, G24, S25, G26, Y27, W33, D52, S54, D55, Y57, S77, L99, H100, Y101, Y102, N103 y S104 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:483) y los residuos de aminoácidos S30, S31, Y33, Y50, P52, S54, R55, R57, Y92 y D94 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:487).

En una modalidad de ese tipo, el primer sitio de unión al antígeno comprende un parátopo que comprende los residuos de aminoácidos H30, D31, W53, D56, S102, S104, Y106 y N107 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:67) y los residuos de aminoácidos Y91 y S92 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:71), y el segundo sitio de unión al antígeno comprende un parátopo que comprende los residuos de aminoácidos K23, S25, G26, Y27, F29, W33, D52, S54, D55, F57, S77, H100, Y101, Y102, N103 y S104 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:467) y los residuos de aminoácidos V29, S30, S31, Y33, Y50, Q52, S54, R55, R57 y D94 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:471).

En una modalidad de ese tipo, el primer sitio de unión al antígeno comprende un parátopo que comprende los residuos de aminoácidos D30, D31, W53, S102, S104 y N107 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:35) y los residuos de aminoácidos Y91 y S92 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:39), y el segundo sitio de unión al antígeno comprende un parátopo que comprende los residuos de aminoácidos K23, S25, G26, Y27, F29, W33, D52, S54, D55, F57, S77, H100, Y101, Y102, N103 y S104 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:467) y los residuos de aminoácidos V29, S30, S31, Y33, Y50, Q52, S54, R55, R57 y D94 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:471).

En una modalidad de ese tipo, el primer sitio de unión al antígeno comprende un parátopo que comprende los residuos de aminoácidos H30, D31, W53, S102, S104, Y106 y N107 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:51) y los residuos de aminoácidos Y91 y S92 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:55), y el segundo sitio de unión al antígeno comprende un parátopo que comprende los residuos de aminoácidos K23, S25, G26, Y27, F29, W33, D52, S54, D55, F57, S77, H100, Y101, Y102, N103 y S104 en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:467) y los residuos de aminoácidos V29, S30, S31, Y33, Y50, Q52, S54, R55, R57 y D94 en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:471).

En una modalidad, el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico capaz de unirse al FIX(a) y FX(a).

En una modalidad, un anticuerpo de la invención es capaz de unirse al FIXa con una afinidad mayor con la que se une al FIX.

En una modalidad, un anticuerpo de la invención es capaz de aumentar la actividad enzimática del FIXa hacia el FX.

En una modalidad de ese tipo, un anticuerpo de la invención es capaz de aumentar la

actividad enzimática del FIXa hacia el FX como se mide en un ensayo de generación de FXa mediante el uso de anticuerpos monovalentes de un solo brazo como se describe en la presente.

En una modalidad, un anticuerpo de la invención es capaz de aumentar la actividad enzimática del FIXa hacia el FX como se mide en un ensayo de generación de FXa mediante el uso de anticuerpos monovalentes como se describe en la presente.

En una modalidad, los anticuerpos multiespecíficos, tales como los anticuerpos biespecíficos, de la invención no interfieren con el efecto del FVIII, tal como el FVIII recombinante administrado a un paciente que padece hemofilia A, cuando dichos anticuerpos se usan en dosis clínicamente relevantes en el tratamiento de la hemofilia A.

En una modalidad, un anticuerpo de la invención no es el anticuerpo anti-FIX CLB-FIX 13 como se describe en Rohlena *et al.* (2003) J. Biol. Chem. 278(11):9394–9401. En una modalidad, un anticuerpo de la invención no es el anticuerpo anti-FIX HIX-1 (IgG1 murina) (Merck KGaA, SigmaAldrich). En una modalidad un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la invención no es el anticuerpo anti-FIX AHIX-5041 (IgG1) (Haematologic Technologies, Inc.).

En una modalidad, un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la invención tiene una inmunogenicidad reducida en comparación con los anticuerpos procoagulantes de la técnica.

En una modalidad preferida, los anticuerpos de la invención se expresaron —a menos que el contexto indique lo contrario— en el formato IgG4/kappa.

Las regiones de dominio constante de cadena pesada ($C_H1$-$C_H2$-$C_H3$) fueron para la IgG4 humana del brazo anti-FIX(a) con una sustitución S228P (numeración EU) y con truncamiento de la lisina del extremo C:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP***P***CPAPEF
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO:1195).

En una modalidad, las regiones de dominio constante de cadena pesada ($C_H1$-$C_H2$-$C_H3$) fueron para la IgG4 humana del brazo anti-FX(a) con la sustitución S228P y con dos sustituciones adicionales, F405L y R409K (numeración EU), en el dominio $C_H3$ para facilitar la heterodimerización de las cadenas pesadas (esto se describe en el ejemplo 4) y con el truncamiento de la lisina del extremo C:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP***P***CPAPEF
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF***L***
LYS***K***LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO:1196).

y la región constante de cadena ligera (CL) fue kappa humana:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:1197).

En otra modalidad, los anticuerpos también pueden expresarse en el formato de IgG4 con regiones de dominio constante de cadena pesada ($C_H1$-$C_H2$-$C_H3$) para el brazo anti-FIX(a) que porta sustituciones S228P, F405L y R409K y con regiones de dominio constante de cadena pesada para el brazo anti-FX(a) que porta la sustitución S228P,

con o sin eliminación de la lisina del extremo C.

En una modalidad, los anticuerpos también pueden expresarse en el formato IgG1/kappa. En ese caso, las regiones de dominio constante de cadena pesada del brazo anti-FIX(a) son IgG1 humanas F405L con truncamiento de la lisina del extremo C:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
F***L***LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:1198).

y las regiones de dominio constante de cadena pesada del brazo anti-FX(a) son IgG1 humanas K409R con truncamiento de la lisina del extremo C:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYS***R***LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:1199).

Los anticuerpos también pueden expresarse en el formato de IgG1 con regiones de dominio constante de cadena pesada ($C_H1$-$C_H2$-$C_H3$) para el brazo anti-FIX(a) que porta la sustitución K409R y con regiones de dominio constante de cadena pesada para el brazo anti-FX(a) que porta la sustitución F405L, con o sin eliminación de la lisina del extremo C.

Las regiones de dominio constante pueden comprender además sustituciones

adicionales u otras modificaciones, p. ej., para modular las funciones efectoras, la semivida u otras propiedades.

La presente descripción también proporciona kits que comprenden anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de estos como se describen en la presente adecuados para el tratamiento como se describe en la presente. En algunas modalidades, un kit comprende (i) un anticuerpo, tal como un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión al antígeno de este, una composición farmacéutica, un ácido nucleico, un vector o una célula (p. ej., una célula hospedadora) como se describe en la presente, o una combinación de estos, y (ii) instrucciones de uso. Un experto reconocerá fácilmente que los anticuerpos, las moléculas biespecíficas (p. ej., anticuerpos biespecíficos), las composiciones farmacéuticas, los ácidos nucleicos, los vectores o las células (p. ej., una célula hospedadora) que se describen en la presente, o combinaciones de estos, pueden incorporarse fácilmente en uno de los formatos de kits establecidos que se conocen bien en la técnica.

**EJEMPLOS**

**Listado de abreviaturas**

| | |
|---|---|
| ACN: | Acetonitrilo |
| bimAb: | Anticuerpo monoclonal biespecífico |
| CDR: | Región determinante de complementariedad |
| EGR-CK: | EGR-clorometilcetona |
| LC-MS | Cromatografía líquida-espectrometría de masas |
| FACS: | Clasificación de células con activación mediante fluorescencia |
| FIX: | Factor IX de coagulación |
| FIXa: | Factor IXa de coagulación |
| FX: | Factor X de coagulación |
| FXa: | Factor Xa de coagulación |
| HA: | Hemofilia A |
| HA-PPP: | Plasma humano con pocas plaquetas inducido por la HA |
| HA-PRP: | Plasma humano rico en plaquetas inducido por la HA |
| hFIXa: | Factor IX de coagulación humano |
| ITC: | Calorimetría de titulación isotérmica |
| MACS: | Clasificación de células con activación magnética |
| OA: | De un solo brazo |
| PCR: | Reacción en cadena de la polimerasa |
| SPR: | Resonancia de plasmones superficiales |

Las referencias a ACE910 deben entenderse como que se refieren a un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la de ACE910.

**Ejemplo 1: Desarrollo de anticuerpos anti-FIX(a) y anti-FX(a)**

Se identificaron anticuerpos de unión al FIX(a) y FX(a) como se describe en la presente mediante el uso de varios métodos de desarrollo de anticuerpos. Con el fin de generar un conjunto diverso de anticuerpos, se realizaron inmunizaciones de ratones y conejos y también se utilizaron plataformas de expresión de anticuerpos en levadura Adimab y de expresión en fagos.

**Plataforma de anticuerpos en levadura Adimab**

La plataforma Adimab es un sistema de expresión de anticuerpos en levadura que abarca un banco de IgG1/kappa completamente humana sin tratamiento previo con una diversidad de $10^{10}$. El proceso de selección de anticuerpos se dirigió mediante el uso de métodos basados en MACS y FACS que permitieron el monitoreo de los criterios de selección aplicados en tiempo real. Dado que las selecciones se basaron en MACS y FACS, se necesitaron antígenos etiquetados (p. ej., biotina). Se realizaron campañas de selección mediante el uso de hFIXa inhibida en el sitio activo etiquetado con biotina (FIXa-EGR-biotina), o inmovilización mediada por anticuerpos del hFIXa. Los resultados se evaluaron para determinar la unión mediante el uso de interferometría de biocapa (sistemas Octet fortebio).

**Expresión en fagos**

La plataforma de expresión en fagos de anticuerpos utilizada es un banco privado de expresión de Fab completamente humanos. La biblioteca tiene un tamaño de $10^{10}$ y se construyó mediante un enfoque combinado que utiliza síntesis química de CDR1 y CDR2 de cadena ligera y cadena pesada, complementada con la amplificación mediante PCR de la CDR3 de cadena pesada de las células mononucleares de sangre

periférica humana. Para maximizar la diversidad de epítopos, se exploraron diferentes estrategias de paneo, que incluyen el paneo mediante el uso de FIXa-EGR biotinilado, FX, FXa inhibido en sitio activo o la captura de antígenos mediante el uso de anticuerpos anti-FIXa. Los resultados iniciales se identificaron mediante ELISA en fagos. Después del análisis de secuencias, se clonaron resultados únicos y se expresaron de manera recombinante como anticuerpos de IgG1, y se clasificaron mediante el uso de SPR (Biacore) o interferometría de biocapa (sistemas Octet fortebio).

**Plataformas *in vivo***

Se usaron ratones y conejos para la generación de anticuerpos mediante el uso de plataformas in vivo. Para la generación de anticuerpos anti-FIX/FIXa, se inmunizaron ratones o conejos con FIXa, FIXa-EGR o FIX humanos mediante el uso de protocolos estándares. Las células del bazo de los ratones se fusionaron con células de mieloma mediante el uso de técnicas estándares y el anticuerpo resultante que contenía sobrenadantes de hibridoma se examinó en busca de la unión al FIXa mediante ELISA. Los linfocitos B de conejo de unión al FIXa se sometieron a una clasificación celular simple mediante el uso de FACS mediante conmutación en células que se unen al azar a FIXa-EGR biotinilado (detectado mediante fluoróforo conjugado con estreptavidina). Los linfocitos B de conejo clasificados se cultivaron durante siete días en placas de 384 pocillos mediante el uso de células alimentadoras y medio condicionado de esplenocitos, antes de la selección contra FIXa en ELISA. Los linfocitos B de conejo y los clones de hibridoma de ratón, que expresaban los resultados de anticuerpos de unión al FIXa, se usaron para la secuenciación de VH/VL seguida por la expresión recombinante (para mAb de conejo o hibridoma) o se

propagaron de manera adicional para la producción de mAb (hibridomas de ratón).

Para la generación de anticuerpos anti-FX, los ratones y los conejos se inmunizaron con FX mediante el uso de protocolos estándares. Los linfocitos B de conejo se aislaron mediante la clasificación celular simple basada en FACS y mediante el uso de FX biotinilado aleatoriamente (detectado por el fluoróforo conjugado con estreptavidina) mientras que las células del bazo de ratones inmunizados se usaron para el desarrollo de hibridomas estándares. Los clones de hibridomas de ratones o linfocitos B productores de anticuerpos resultantes se examinaron en busca de la unión al FX mediante el uso de sistemas de ELISA y Octet Fortebio. Los linfocitos B de conejo y los clones de hibridoma de ratón que expresaban los resultados de anticuerpos se usaron para la secuenciación de VH/VL seguida por la expresión recombinante (para mAb de conejo o hibridoma) o se propagaron de manera adicional para la producción de mAb (hibridomas de ratón).

**Secuenciación de anticuerpos derivados de hibridomas**

Los hibridomas productores de anticuerpos anti-FIXa y anti-FX se secuenciaron y expresaron en células HEK293 mediante el uso de técnicas estándares. Los anticuerpos expresados se evaluaron para determinar la unión al antígeno mediante el uso de sistemas Octet fortebio.

El ARN total se extrajo de los clones productores de anticuerpos y las secuencias de ADN codificadoras de dominio variable ($V_H$ y $V_L$) se amplificaron mediante el uso de RT-PCR. Las secuencias de $V_H$ y $V_L$ se determinaron e insertaron en un vector de expresión en mamíferos basado en pTT (Durocher *et al.* (2002) Nucleic Acid Res. 30: E9) o en un vector de expresión en mamíferos pcDNA3,4 (Invitrogen) que contiene una región constante de anticuerpo que codifica secuencias de ADN. Para los vectores

de expresión de mAb pTT/pcDNA3,4, las secuencias de ADN de $V_H$ y $V_L$ se insertaron en marco con IgG1 humana o $IgG_4$ S228P $_{(CH}1C_H2C_H3$, opcionalmente con sustituciones y eliminaciones de aminoácidos adicionales, p. ej., sustituciones en el dominio $C_H3$ y eliminación de la lisina del extremo C) o las secuencias de ADN codificadoras de regiones constantes kappa de $C_L$ humanas, respectivamente. Para los vectores de expresión de Fab de pTT/pcDNA3,4 correspondientes, las secuencias de ADN de $V_H$ se insertaron en el marco con secuencias de ADN que codificaban $C_H1$ de $IgG_4$ humana.

**Ejemplo 2: Expresión recombinante de anticuerpos y fragmentos Fab de anticuerpos**

Los anticuerpos y fragmentos Fab de anticuerpos se expresaron mediante el uso de transfección transitoria de células de suspensión HEK293 (293Expi, Invitrogen) esencialmente siguiendo las instrucciones del fabricante. Las células 293Expi se subcultivaron típicamente cada 3-4 días en el medio de expresión Expi293F (Invitrogen, número de catálogo A1435104) complementado con P/S al 1 % (número de catálogo de GIBCO 15140-122). Las células Expi293F se transfectaron con una densidad celular de 2,5-3 mill/ml mediante el uso de Expifectamine. Por cada litro de células Expi293F, la transfección se realizó mediante la dilución de un total de 1 mg de ADN plasmídico ($V_H$-$C_H1$ (para el Fab) o $V_H$-$C_H1$-$C_H2$-$C_H3$ (para el mAb) y plásmidos de LC en una proporción 1:1) en 50 ml de Optimem (GIBCO, n.º de cat. 51985-026, dilución A) y mediante la dilución de 2,7 ml de Expifectamine en 50 ml de Optimem (dilución B). Para las cotransfecciones productoras de Fab y mAb, se usaron $V_H$-$C_H1$ y plásmidos de LC (Fab) y $V_H$-$C_H1$-$C_H2$-$C_H3$ y plásmidos de LC (mAb), respectivamente, en una proporción 1:1. La dilución A y B se mezclaron e incubaron a temperatura ambiente durante 10-20 minutos. La mezcla de transfección se añadió posteriormente

a las células Expi293F y las células se incubaron a 37 °C en una incubadora humidificada con rotación orbital (85-125 rpm). Un día después de la transfección, las células transfectadas se complementaron con 5 ml del potenciador de la transfección ExpiFectamine 293 1 y 50 ml del potenciador de la transfección ExpiFectamine 293 2. Los sobrenadantes de cultivo celular se recolectaron típicamente 4-5 días después de la transfección mediante centrifugación seguida por filtración.

**Ejemplo 3: Purificación y caracterización de Fab y anticuerpos**

Todas las etapas de purificación se llevaron a cabo a 4 °C. Para la escala de laboratorio, se usó agua Milli-Q para la preparación del agente de amortiguación. El sistema de HPLC utilizado para el análisis mediante SE-HPLC fue Aglient 1100. La acumulación y LC/MS se evaluaron para QC.

La captura de Fab se realizó con cromatografía de afinidad HiTrap Protein G HP con agente de amortiguación de unión en 1× PBS (Na2HPO4 10 mM, KH2PO4 1,8 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM), pH 7,4. Se realizó una elución en una sola etapa con 0,1 M Glicina, pH 2,8. El producto final se desaló a través de una columna de desalado GE Hiprep 16 de 52 ml en agente de amortiguación de formulación (HEPES 25 mM, NaCl 150 mM) con un pH de 7,4 y se concentró mediante un ultrafiltro centrífugo (30 KD C.O.) para su almacenamiento a -80 °C.

Para evaluar la calidad del Fab purificado, se realizaron análisis de SDS-PAGE y cromatografía de exclusión por tamaño de alto rendimiento (SE-HPLC). Los lotes que no cumplieron con los estándares de calidad (p. ej., <95 % monoméricos según SE-HPLC) se purificaron de manera adicional mediante cromatografía de exclusión por tamaño. Se realizó una LC/MS para verificar la identidad de la proteína Fab. Se demostró que los pesos moleculares (MW) de todos los Fab fueron coherentes con el

MW teórico de la cadena pesada y la cadena ligera, respectivamente.

Purificación y caracterización de anticuerpos

La purificación de los anticuerpos se realizó mediante cromatografía de afinidad mediante el uso de resinas MabSelect SuRe de proteína A (GE Healthcare, n.º de cat. 17-5438-01). Para las producciones de anticuerpos a pequeña escala, la purificación basada en proteína A se realizó en placas de 96 pocillos, mientras que para las producciones más grandes, se usó el sistema de cromatografía ÄktaExplorer (GE Healthcare, n.º de cat. 18-1112-41). Los sistemas de amortiguación usados para la etapa de purificación de afinidad fueron 1) un agente de amortiguación de equilibrio compuesto por fosfato de Na 20 mM con un pH de 7,2, NaCl 150 mM y 2) un agente de amortiguación de elución compuesto por ácido fórmico 10 mM con un pH de 3,5 y 3) un agente de amortiguación de ajuste del pH compuesto por fosfato de Na 0,4 M con un pH de 9,0. Los sobrenadantes celulares se aplicaron directamente sin ningún ajuste en una columna MabSelect SuRe preequilibrada. La columna se lavó con aproximadamente 10 volúmenes de columna de agente de amortiguación de equilibrio y los anticuerpos se eluyeron isocráticamente en aprox. 2-5 volúmenes de columna de agente de amortiguación de elución. El pH de las fracciones agrupadas se ajustó a neutro mediante el uso del agente de amortiguación de ajuste del pH descrito inmediatamente después de la elución.

Los anticuerpos purificados se caracterizaron mediante el uso de diferentes métodos tales como SDS-PAGE/Coomassie, cromatografía líquida de alta presión de exclusión por tamaño (SE-HPLC) y análisis de espectrometría de masas por cromatografía líquida (LC-MS). El análisis SDS-PAGE/Coomassie se realizó mediante el uso de geles Bis-Tris al 4-12 % de NuPage (Invitrogen, n.º de cat. NP0321BOX). Aquí, todos los anticuerpos mostraron componentes esperados de cadena ligera y cadena pesada.

Las determinaciones de masa molecular intacta se realizaron mediante el uso de un método de espectrometría de masas de tiempo de vuelo con ionización por electronebulización mediante cromatografía líquida configurado en un instrumento Agilent 6210 y una columna de desalado MassPREP (Waters, n.º de cat. USRM10008656). El sistema de amortiguación usado fue un agente de amortiguación de equilibrio compuesto por ácido fórmico al 0,1 % en $H_2O$ adecuada para la LC-MS y un agente de amortiguación de elución compuesto por ácido fórmico al 0,1 % en ACN adecuado para la LC-MS. Se realizaron análisis con y sin N-Glicosidasa F (Roche Diagnostics, n.º de cat. 11365177001) y agente reductor (es decir, mercaptoetanol o DTT). Todos los anticuerpos mostraron masas moleculares intactas esperadas de acuerdo con la secuencia y un N-glicano de cadena pesada. La pureza se determinó en función de la SE-HPLC. La pureza final de las proteínas se analizó en función de la configuración del método de SE-HPLC en un sistema LC 1100/1200 de Agilent y mediante el uso de una columna BIOSep-SEC-S3000 300×7,8 mm (Phenomenex, n.º de cat. 00H-2146-K0) y un agente de amortiguación de ejecución compuesto por fosfato de Na 200 mM con un pH de 6,9; NaCl 300 mM e isopropanol al 10 %. Se usaron detectores de UV280 y fluorescencia (Ex 280 nm / Em 354 nm) para la detección. Los anticuerpos se eluyeron como picos simétricos únicos con tiempos de retención que reflejan el tamaño de los anticuerpos. Las estimaciones de pureza fueron todas de entre 95-99 % para los diferentes anticuerpos. Para medir las concentraciones finales de proteínas, se utilizó un espectrofotómetro NanoDrop (Thermo Scientific) junto con coeficientes de extinción específicos para cada uno de los anticuerpos.

**Ejemplo 4: Anticuerpos biespecíficos preparados mediante ensamblaje *in vitro***

Los anticuerpos biespecíficos se generaron mediante el ensamblaje *in vitro* de un

primer y un segundo anticuerpo mediante el método Duobody® (Genmab) descrito (Labrijn *et al.* PNAS 2013, vol. 110, págs. 5145–5150) para anticuerpos de IgG1 humanos biespecíficos y mediante el uso de una variante ligeramente modificada para anticuerpos de IgG4 humanos biespecíficos como se detallará a continuación.

Para la IgG1, la región constante de cadena pesada del primer anticuerpo es IgG1 humana K409R (anti-FIX/FIXa) y la región constante de cadena pesada del segundo anticuerpo es IgG1 humana F405L (anti-FX/FXa). La IgG1 puede ser una variante de IgG1 con funciones efectoras reducidas, como se mencionó anteriormente.

Para la IgG4 humana, la región constante de cadena pesada del primer anticuerpo es IgG4 S228P (anti-FIX/FIXa) y la región constante de cadena pesada del segundo anticuerpo es IgG4 S228P F405L+R409K (anti-FX). Los dos anticuerpos originales se producen como se describe en los Ejemplos 1-3. La reacción de intercambio del grupo Fab se lleva a cabo en agente de amortiguación HEPES (pH 7,4) en condiciones reductoras mediante el uso de 2-mercaptoetilamina (2-MEA) 75 mM e incubación a 30 °C durante 4 horas.

**Ejemplo 5: Preparación de anticuerpos (de un solo brazo) monovalentes**

Para evitar cualquier posible efecto de avidez asociado a anticuerpos monoespecíficos y bivalentes convencionales, p. ej., en ensayos de generación de FXa (Ejemplo 12) y en determinados experimentos basados en SPR (Ejemplos 10 y 11), se usó un formato de anticuerpo de un solo brazo (OA) monovalente, como se describe en Martens *et al.*: A Novel One-Armed Anti-c-Met Antibody Inhibits Glioblastoma Growth In vivo. *Clin. Cancer Res.* 12, 6144-6152 (2006), donde se coexpresa una cadena pesada completa, una cadena pesada truncada (que carece de la región Fab) y una cadena ligera. En lugar de la coexpresión de las tres cadenas descritas por Martens *et*

*al.*, se prepararon anticuerpos monovalentes de la presente invención mediante el uso del principio de Duobody® como se describe para anticuerpos biespecíficos (Ejemplo 4). Por lo tanto, los anticuerpos monovalentes se prepararon mediante la mezcla de un anticuerpo monoespecífico y bivalente completo y un dímero de cadena pesada truncado (formalmente derivado de un anticuerpo completo mediante la eliminación de la región Fab) y permitir que el intercambio de cadenas proceda en las mismas condiciones experimentales como se describe en el Ejemplo 4. La formación del anticuerpo monovalente requiere que el anticuerpo y el dímero de cadena pesada truncado porten mutaciones complementarias adecuadas para promover la heterodimerización, es decir, F405L/K409R para IgG1 humana y F405L+R409K/WT para IgG4 humana, como se describe en el Ejemplo 4.

En el caso de anticuerpos monovalentes del subtipo IgG1, el truncamiento de la cadena pesada puede ser del extremo N a una posición entre Cys 220 y la bisagra superior Cys 226 (numeración EU). Un ejemplo específico de una cadena pesada de IgG1 humana truncada es aquel donde se truncan los residuos 1-220.

En el caso de anticuerpos monovalentes del subtipo de la IgG4 humana, el truncamiento de la cadena pesada puede ser del extremo N a una posición entre Cys 200 y la bisagra superior Cys 226 (numeración EU). Un ejemplo específico de una cadena pesada de IgG4 humana truncada es aquel donde se truncan los residuos 1-214.

**Ejemplo 6: Descripción general de las ID de anticuerpos biespecíficos (componentes) y las SEQ ID NOs**

Tabla 1: Descripción general de los anticuerpos biespecíficos (componentes) y las SEQ ID NOs de VH/VL

| | **Anticuerpo anti-FIX componente** | | **Anticuerpo anti-FX componente** | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| bimAb05-0745 | mAb01-9994 | 67\|71 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-0746 | mAb01-9978 | 43\|47 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-1229 | mAb01-9016 | 3\|7 | mAb01-6723 | 459\|463 |
| bimAb05-2112 | mAb01-9994 | 67\|71 | mAb01-9772 | 483\|487 |
| bimAb05-2113 | mAb01-9933 | 35\|39 | mAb01-9772 | 483\|487 |
| bimAb05-2114 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb01-9772 | 483\|487 |
| bimAb05-2115 | mAb01-9978 | 43\|47 | mAb01-9772 | 483\|487 |
| bimAb05-2375 | mAb01-9016 | 3\|7 | mAb01-8174 | 467\|471 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| bimAb05-2379 | mAb01-9016 | 3\|7 | mAb01-8913 | 475\|479 |
| bimAb05-2532 | mAb01-9373 | 11\|15 | mAb01-6723 | 459\|463 |
| bimAb05-3279 | mAb01-9933 | 35\|39 | mAb01-6723 | 459\|463 |
| bimAb05-3409 | mAb01-9978 | 43\|47 | mAb01-6723 | 459\|463 |
| bimAb05-3416 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb01-6723 | 459\|463 |
| bimAb05-3755 | mAb01-9994 | 67\|71 | mAb01-6723 | 459\|463 |
| bimAb05-3761 | mAb01-9933 | 35\|39 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-3769 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-3770 | mAb01-9986 | 59\|63 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-3862 | mAb01-9696 | 19\|23 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05- | mAb01-9697 | 27\|31 | mAb01-8174 | 467\|471 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| 3863 | | | | |
| bimAb05-3880 | mAb11-0047 | 75\|79 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-3886 | mAb11-0049 | 83\|87 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-3955 | mAb11-0107 | 91\|95 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4100 | mAb11-0149 | 99\|103 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4114 | mAb11-0160 | 107\|111 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4121 | mAb11-0164 | 115\|119 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4220 | mAb11-0962 | 211\|215 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4226 | mAb11-0965 | 219\|223 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4283 | mAb11-1021 | 227\|231 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4289 | mAb11-1024 | 235\|239 | mAb01-8174 | 467\|471 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| bimAb05-4292 | mAb11-1033 | 251\|255 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4293 | mAb11-1030 | 243\|247 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4387 | mAb11-1039 | 259\|263 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4392 | mAb11-1042 | 267\|271 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4419 | mAb11-0174 | 123\|127 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4422 | mAb11-1073 | 275\|279 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4428 | mAb11-1076 | 283\|287 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4443 | mAb11-1094 | 299\|303 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4444 | mAb11-1091 | 291\|295 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4601 | mAb11-0937 | 187\|191 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05- | mAb11-0923 | 139\|143 | mAb01-8174 | 467\|471 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| 4604 | | | | |
| bimAb05-4608 | mAb11-0939 | 203\|207 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4611 | mAb11-0935 | 179\|183 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4612 | mAb11-0938 | 195\|199 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4613 | mAb11-0933 | 171\|175 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4615 | mAb11-0932 | 163\|167 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4617 | mAb11-0929 | 147\|151 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4618 | mAb11-0931 | 155\|159 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4684 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1114 | 499\|503 |
| bimAb05-4685 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1115 | 507\|511 |
| bimAb05-4686 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1116 | 515\|519 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| bimAb05-4687 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1117 | 523\|527 |
| bimAb05-4688 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1118 | 531\|535 |
| bimAb05-4689 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1119 | 539\|543 |
| bimAb05-4690 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1121 | 555\|559 |
| bimAb05-4692 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1122 | 563\|567 |
| bimAb05-4693 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1123 | 571\|575 |
| bimAb05-4694 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1124 | 579\|583 |
| bimAb05-4695 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb01-9778 | 491\|495 |
| bimAb05-4696 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1125 | 587\|591 |
| bimAb05-4697 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1127 | 595\|599 |
| bimAb05- | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1128 | 603\|607 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| 4698 | | | | |
| bimAb05-4699 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1129 | 611\|615 |
| bimAb05-4700 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1130 | 619\|623 |
| bimAb05-4701 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1131 | 627\|631 |
| bimAb05-4702 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1132 | 635\|639 |
| bimAb05-4703 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1133 | 643\|647 |
| bimAb05-4704 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1416 | 651\|655 |
| bimAb05-4705 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1417 | 659\|663 |
| bimAb05-4706 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1418 | 667\|671 |
| bimAb05-4707 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1419 | 675\|679 |
| bimAb05-4708 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1420 | 683\|687 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| bimAb05-4709 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1421 | 691\|695 |
| bimAb05-4710 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1422 | 699\|703 |
| bimAb05-4788 | mAb11-1233 | 307\|311 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4884 | mAb11-1254 | 315\|319 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4895 | mAb11-1262 | 339\|343 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4896 | mAb11-1259 | 323\|327 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4898 | mAb11-1260 | 331\|335 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4903 | mAb11-1268 | 355\|359 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4906 | mAb11-1266 | 347\|351 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4910 | mAb11-1273 | 363\|367 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05- | mAb11-1275 | 371\|375 | mAb01-8174 | 467\|471 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| 4914 | | | | |
| bimAb05-4915 | mAb11-1276 | 379\|383 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4919 | mAb11-1278 | 387\|391 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4920 | mAb11-1282 | 403\|407 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4921 | mAb11-1279 | 395\|399 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4924 | mAb11-1288 | 419\|423 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4927 | mAb11-1286 | 411\|415 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-5092 | mAb11-1344 | 427\|431 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-5095 | mAb11-0723 | 131\|135 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-5204 | mAb11-1358 | 435\|439 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-5205 | mAb11-1360 | 443\|447 | mAb01-8174 | 467\|471 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| bimAb05-5240 | mAb11-1389 | 451\|455 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-5339 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1440 | 771\|775 |
| bimAb05-5340 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1431 | 707\|711 |
| bimAb05-5341 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1441 | 779\|783 |
| bimAb05-5342 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1439 | 763\|767 |
| bimAb05-5343 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1442 | 787\|791 |
| bimAb05-5344 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1443 | 795\|799 |
| bimAb05-5345 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1446 | 819\|823 |
| bimAb05-5346 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1444 | 803\|807 |
| bimAb05-5347 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1447 | 827\|831 |
| bimAb05- | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1445 | 811\|815 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| 5348 | | | | |
| bimAb05-5349 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1448 | 835\|839 |
| bimAb05-5350 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1432 | 715\|719 |
| bimAb05-5351 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1449 | 843\|847 |
| bimAb05-5352 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1450 | 851\|855 |
| bimAb05-5353 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1453 | 875\|879 |
| bimAb05-5354 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1451 | 859\|863 |
| bimAb05-5355 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1454 | 883\|887 |
| bimAb05-5356 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1452 | 867\|871 |
| bimAb05-5357 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1455 | 891\|895 |
| bimAb05-5358 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1433 | 723\|727 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| bimAb05-5359 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1456 | 899\|903 |
| bimAb05-5361 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1459 | 923\|927 |
| bimAb05-5362 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1457 | 907\|911 |
| bimAb05-5363 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1434 | 731\|735 |
| bimAb05-5364 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1458 | 915\|919 |
| bimAb05-5365 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1460 | 931\|935 |
| bimAb05-5366 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1461 | 939\|943 |
| bimAb05-5367 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1465 | 963\|967 |
| bimAb05-5369 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1466 | 971\|975 |
| bimAb05-5370 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1463 | 947\|951 |
| bimAb05- | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1435 | 739\|743 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| 5371 | | | | |
| bimAb05-5372 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1464 | 955\|959 |
| bimAb05-5373 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1467 | 979\|983 |
| bimAb05-5374 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1468 | 987\|991 |
| bimAb05-5375 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1472 | 1011\|1015 |
| bimAb05-5377 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1473 | 1019\|1023 |
| bimAb05-5378 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1470 | 995\|999 |
| bimAb05-5379 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1436 | 747\|751 |
| bimAb05-5380 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1471 | 1003\|1007 |
| bimAb05-5381 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1474 | 1027\|1031 |
| bimAb05-5383 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1477 | 1051\|1055 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| bimAb05-5384 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1475 | 1035\|1039 |
| bimAb05-5385 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1478 | 1059\|1063 |
| bimAb05-5386 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1476 | 1043\|1047 |
| bimAb05-5387 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1479 | 1067\|1071 |
| bimAb05-5388 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1480 | 1075\|1079 |
| bimAb05-5389 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1483 | 1099\|1103 |
| bimAb05-5390 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1437 | 755\|759 |
| bimAb05-5391 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1484 | 1107\|1111 |
| bimAb05-5392 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1481 | 1083\|1087 |
| bimAb05-5393 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1485 | 1115\|1119 |
| bimAb05- | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1482 | 1091\|1095 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| 5394 | | | | |
| bimAb05-5395 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1486 | 1123\|1127 |
| bimAb05-5396 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1487 | 1131\|1135 |
| bimAb05-5397 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1490 | 1155\|1159 |
| bimAb05-5399 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1491 | 1163\|1167 |
| bimAb05-5400 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1488 | 1139\|1143 |
| bimAb05-5401 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1492 | 1171\|1175 |
| bimAb05-5402 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1489 | 1147\|1151 |
| bimAb05-5403 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1493 | 1179\|1183 |
| bimAb05-5406 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1494 | 1187\|1191 |
| bimAb05-5413 | mAb01-9985 | 51\|55 | mAb11-1120 | 547\|551 |

| | Anticuerpo anti-FIX componente | | Anticuerpo anti-FX componente | |
|---|---|---|---|---|
| **ID de BimAb** | **ID** | **N.º de VH\|VL** | **ID** | **N.º de VH\|VL** |
| bimAb05-4271 | mAb11-0173 | 1202\|1206 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-4756 | mAb11-1204 | 1210\|1214 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-0396 | mAb11-1495 | 1218\|1222 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-0417 | mAb11-1501 | 1226\|1230 | mAb01-8174 | 467\|471 |
| bimAb05-0438 | mAb11-1502 | 1234\|1238 | mAb01-8174 | 467\|471 |

Tabla 2:Descripción general de las secuencias de VH, VL y CDR de anticuerpos anti-FIX(a)

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| mAb01-9016 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWRGDIGGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQLNSLRAEDTALYYCVKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSS | 3 | DYAMH | 4 | GISWRGDIGGYVDSVKG | 5 | SYGSGSFYNAFDS | 6 |
| mAb01-9016 | VL | DIQMTQSPSTLSASAGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASRL | 7 | RASQSISSWLA | 8 | KASRLER | 9 | LEYSSYIRT | 10 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | ERGVPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb01-9373 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LKLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WRGDIIGYVDSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQLNSLRAE DTALYYCVKSYGSGSFYN AFDSWGQGTLVTVSS | 11 | DYAMH | 12 | GISWRGDIIGYVD SVKG | 13 | SYGSGSFYNAFDS | 14 |
| mAb01-9373 | VL | DIQMTQSPSTLSASAGDE VTITCRASKSISSWLAWY | 15 | RASKSISSW LA | 16 | KASRLDR | 17 | LEYSSYIRT | 18 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | QQKPGKAPRFLIYKASRL DRGTPSRFSGSGSGTEF TLTISHLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb01-9696 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LKLSCAASGFTFDDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WRGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQLNSLRA EDTALYYCVKSYGSGSFY NAFDSWGQGTLVTVSS | 19 | DYAMH | 20 | GISWRGDIGGYV DSVKG | 21 | SYGSGSFYNAFDS | 22 |
| mAb01- | VL | DIQMTQSPSTLSASAGDR | 23 | RASQSISSW | 24 | KASRLDR | 25 | LEYSSYIRT | 26 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 9696 | | VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | LA | | | | | |
| mAb01-9697 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LKLSCAASGFTFDDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WRGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQLNSLRA EDTALYYCVKSYGSGSFY NAFDSWGQGTLVTVSS | 27 | DYAMH | 28 | GISWRGDIGGYV DSVKG | 29 | SYGSGSFYNAFDS | 30 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| mAb01-9697 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASRLERGTPSRFSGSGSGTEFSLTISSLQPDDFATYYCLEYSSYIRTFGQGTKVEIK | 31 | RASQSISSWLA | 32 | KASRLER | 33 | LEYSSYIRT | 34 |
| mAb01-9933 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQLNSLRAEDTALYYCAKSYGSGSFY | 35 | DYAMH | 36 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 37 | SYGSGSFYNAFDS | 38 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | NAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb01-9933 | VL | DIQMTQSPSTLSASAGDEVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASKLDRGVPSRFSGSGSGTEFSLTISDLQPDDFATYYCLEYSSYIRTFGQGTKVEIK | 39 | RASQSISSWLA | 40 | KASKLDR | 41 | LEYSSYIRT | 42 |
| mAb01-9978 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNEKNSLYLQMNSLR | 43 | DYAMH | 44 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 45 | SYGSGSFYNAFDS | 46 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb01-9978 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASRL ERGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 47 | RASQSISSW LA | 48 | KASRLER | 49 | LEYSSYIRT | 50 |
| mAb01-9985 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WRGDIGGYVKSVKGRFTI | 51 | DYAMH | 52 | GISWRGDIGGYV KSVKG | 53 | SYGSGSFYNAFDS | 54 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb01-9985 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASKL ERGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 55 | RASQSISSW LA | 56 | KASKLER | 57 | LEYSSYIRT | 58 |
| mAb01-9986 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS | 59 | DYAMH | 60 | GISWRGDIGGYV KSVKG | 61 | SYGSGSFYNAFDS | 62 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | WRGDIGGYVKSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb01-9986 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL ERGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 63 | RASQSISSW LA | 64 | KASRLER | 65 | LEYSSYIRT | 66 |
| mAb01-9994 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH | 67 | DYAMH | 68 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 69 | SYGSGSFYNAFDS | 70 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb01-9994 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 71 | RASQSISSW LA | 72 | KASRLDR | 73 | LEYSSYIRT | 74 |
| mAb11- | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS | 75 | DYAMH | 76 | GISWRGDIKGYVD | 77 | SYGSGSFYNAFDS | 78 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 0047 | | LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGIS WRGDIKGYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQLNSLRA EDTALYYCAKSYGSGSFY NAFDSWGQGTLVTVSS | | | | SVKG | | | |
| mAb11-0047 | VL | DIQMTQSPSTLSASAGDR VTITCRASKSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGTPQRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 79 | RASKSISSW LA | 80 | KASRLDR | 81 | LEYSSYIRT | 82 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| mAb11-0049 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWRGDIKGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQLNSLRAEDTALYYCAKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSS | 83 | DYAMH | 84 | GISWRGDIKGYVDSVKG | 85 | SYGSGSFYNAFDS | 86 |
| mAb11-0049 | VL | DIQMTQSPSTLSASAGDRVTISCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASRLDRGTPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLE | 87 | RASQSISSWLA | 88 | KASRLDR | 89 | LEYNSYIRT | 90 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | YNSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-0107 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWRGDIGGYVKSVKGRFTISRDNAKNSLYLQLNSLRAEDTALYYCVKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSS | 91 | DYAMH | 92 | GISWRGDIGGYVKSVKG | 93 | SYGSGSFYNAFDS | 94 |
| mAb11-0107 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDEVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKAQRLDRGTPQRFSGSGSGTEF | 95 | RASQSISSWLA | 96 | KAQRLDR | 97 | LEYSSYIRT | 98 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-0149 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LKLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 99 | DYAMH | 100 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 101 | SYGSGSFYNAFDS | 102 |
| mAb11-0149 | VL | DIQMTQSPSTLSASAGDE VTITCRASQSIKSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL | 103 | RASQSIKSW LA | 104 | KASRLDR | 105 | LEYSSYIRT | 106 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | DRGTPQRFSGSGSGTEF SLTISRLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-0160 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LKLSCAASGFRFDDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQLNSLRA EDTALYYCVKSYGSGSFY NAFDSWGQGTLVTVSS | 107 | DYAMH | 108 | GISWKGDIGGYA DSVKG | 109 | SYGSGSFYNAFDS | 110 |
| mAb11-0160 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDE VTITCRASKSISSWLAWY | 111 | RASKSISSW LA | 112 | KASRLER | 113 | LEYSSYIRT | 114 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | QQKPGKAPRFLIYKASRL ERGTPQRFSGSGSGTEF TLTIYSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-0164 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LKLSCAASGFRFDDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQLNSLRA EDTALYYCVKSYGSGSFY NAFDSWGQGTLVTVSS | 115 | DYAMH | 116 | GISWKGDIGGYA DSVKG | 117 | SYGSGSFYNAFDS | 118 |
| mAb11- | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR | 119 | RASQSISSW | 120 | KASRLER | 121 | LEYSSYIRT | 122 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 0164 | | VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL ERGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | LA | | | | | |
| mAb11-0174 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LKLSCAASGFTFHDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 123 | DYAMH | 124 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 125 | SYGSGSFYNAFDS | 126 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| mAb11-0174 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASKLDRGTPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLEYSSYIRTFGQGTKVEIK | 127 | RASQSISSWLA | 128 | KASKLDR | 129 | LEYSSYIRT | 130 |
| mAb11-0723 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQLNSLRAEDTALYYCAKSYGSGSFY | 131 | DYAMH | 132 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 133 | SYGSGSFYNAFDS | 134 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | NAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-0723 | VL | DIQMTQSPSTLSASAGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASRLDRGTPSRFSGSGSGTEFSLTISSLQPDDFATYYCLEYSSYIRTFGQGTKVEIK | 135 | RASQSISSWLA | 136 | KASRLDR | 137 | LEYSSYIRT | 138 |
| mAb11-0923 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNEKNSLYLQMNSLR | 139 | DYAMH | 140 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 141 | SYGSGSFYNAFDS | 142 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-0923 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGCPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 143 | RASQSISSW LA | 144 | KASRLDR | 145 | LEYSSYIRT | 146 |
| mAb11-0929 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI | 147 | DYAMH | 148 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 149 | SYGSGSFYNAFDS | 150 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-0929 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGIPSRFSGSGSGTEFS LTISSLQPDDFATYYCLEY SSYIRTFGQGTKVEIK | 151 | RASQSISSW LA | 152 | KASRLDR | 153 | LEYSSYIRT | 154 |
| mAb11-0931 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS | 155 | DYAMH | 156 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 157 | SYGSGSFYNAFDS | 158 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-0931 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGLPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 159 | RASQSISSW LA | 160 | KASRLDR | 161 | LEYSSYIRT | 162 |
| mAb11-0932 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH | 163 | DYAMH | 164 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 165 | SYGSGSFYNAFDS | 166 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-0932 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGMPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 167 | RASQSISSW LA | 168 | KASRLDR | 169 | LEYSSYIRT | 170 |
| mAb11- | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS | 171 | DYAMH | 172 | GISWKGDIGGYV | 173 | SYGSGSFYNAFDS | 174 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 0933 | | LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | DSVKG | | | |
| mAb11-0933 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGNPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 175 | RASQSISSW LA | 176 | KASRLDR | 177 | LEYSSYIRT | 178 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| mAb11-0935 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNEKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSS | 179 | DYAMH | 180 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 181 | SYGSGSFYNAFDS | 182 |
| mAb11-0935 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASRLDRGQPSRFSGSGSGTEFSLTISSLQPDDFATYYCLE | 183 | RASQSISSWLA | 184 | KASRLDR | 185 | LEYSSYIRT | 186 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-0937 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNEKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSS | 187 | DYAMH | 188 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 189 | SYGSGSFYNAFDS | 190 |
| mAb11-0937 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASRLDRGSPSRFSGSGSGTEF | 191 | RASQSISSWLA | 192 | KASRLDR | 193 | LEYSSYIRT | 194 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-0938 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 195 | DYAMH | 196 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 197 | SYGSGSFYNAFDS | 198 |
| mAb11-0938 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL | 199 | RASQSISSW LA | 200 | KASRLDR | 201 | LEYSSYIRT | 202 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | DRGVPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-0939 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 203 | DYAMH | 204 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 205 | SYGSGSFYNAFDS | 206 |
| mAb11-0939 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY | 207 | RASQSISSW LA | 208 | KASRLDR | 209 | LEYSSYIRT | 210 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGWPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-0962 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASKFTFHDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 211 | DYAMH | 212 | GISWKGDIGGYA DSVKG | 213 | SYGSGSFYNAFDS | 214 |
| mAb11- | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR | 215 | RASQSISSW | 216 | KASKLDR | 217 | LEYSSYIRT | 218 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 0962 | | VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASKL DRGTPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | LA | | | | | |
| mAb11-0965 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASKFTFHDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 219 | DYAMH | 220 | GISWKGDIGGYA DSVKG | 221 | SYGSGSFYNAFDS | 222 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| mAb11-0965 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASKLERGTPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLEYSSYIRTFGQGTKVEIK | 223 | RASQSISSWLA | 224 | KASKLER | 225 | LEYSSYIRT | 226 |
| mAb11-1021 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASKFTFHDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKSYGSGSF | 227 | DYAMH | 228 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 229 | SYGSGSFYNAFDS | 230 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1021 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASKLDRGTPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLEYSSYIRTFGQGTKVEIK | 231 | RASQSISSWLA | 232 | KASKLDR | 233 | LEYSSYIRT | 234 |
| mAb11-1024 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASKFTFHDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR | 235 | DYAMH | 236 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 237 | SYGSGSFYNAFDS | 238 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AEDTALYYCAKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1024 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASKL ERGTPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 239 | RASQSISSW LA | 240 | KASKLER | 241 | LEYSSYIRT | 242 |
| mAb11-1030 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASKFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI | 243 | DYAMH | 244 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 245 | SYGSGSFYNAFDS | 246 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1030 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASKL DRGTPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 247 | RASQSISSW LA | 248 | KASKLDR | 249 | LEYSSYIRT | 250 |
| mAb11-1033 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASKFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS | 251 | DYAMH | 252 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 253 | SYGSGSFYNAFDS | 254 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1033 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASKL ERGTPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 255 | RASQSISSW LA | 256 | KASKLER | 257 | LEYSSYIRT | 258 |
| mAb11-1039 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LKLSCAASKFTFHDYAMH | 259 | DYAMH | 260 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 261 | SYGSGSFYNAFDS | 262 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | WVRQAPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1039 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASKL DRGTPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 263 | RASQSISSW LA | 264 | KASKLDR | 265 | LEYSSYIRT | 266 |
| mAb11- | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS | 267 | DYAMH | 268 | GISWKGDIGGYV | 269 | SYGSGSFYNAFDS | 270 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1042 | | LKLSCAASKFTFHDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | DSVKG | | | |
| mAb11-1042 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASKL ERGTPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 271 | RASQSISSW LA | 272 | KASKLER | 273 | LEYSSYIRT | 274 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| mAb11-1073 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSS | 275 | DYAMH | 276 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 277 | SYGSGSFYNAFDS | 278 |
| mAb11-1073 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASKLDRGTPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLE | 279 | RASQSISSWLA | 280 | KASKLDR | 281 | LEYSSYIRT | 282 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-1076 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSS | 283 | DYAMH | 284 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 285 | SYGSGSFYNAFDS | 286 |
| mAb11-1076 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASKLERGTPSRFSGSGSGTEF | 287 | RASQSISSWLA | 288 | KASKLER | 289 | LEYSSYIRT | 290 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-1091 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LKLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 291 | DYAMH | 292 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 293 | SYGSGSFYNAFDS | 294 |
| mAb11-1091 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASKL | 295 | RASQSISSW LA | 296 | KASKLDR | 297 | LEYSSYIRT | 298 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | DRGTPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-1094 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LKLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 299 | DYAMH | 300 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 301 | SYGSGSFYNAFDS | 302 |
| mAb11-1094 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY | 303 | RASQSISSW LA | 304 | KASKLER | 305 | LEYSSYIRT | 306 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | QQKPGKAPKFLIYKASKL ERGTPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-1233 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFKFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 307 | DYAMH | 308 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 309 | SYGSGSFYNAFDS | 310 |
| mAb11- | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR | 311 | RASQSISSW | 312 | KASRLDR | 313 | LEYSSYIRT | 314 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1233 | | VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | LA | | | | | |
| mAb11-1254 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNDKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 315 | DYAMH | 316 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 317 | SYGSGSFYNAFDS | 318 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| mAb11-1254 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASRLDRGTPSRFSGSGSGTEFSLTISSLQPDDFATYYCLEYSSYIRTFGQGTKVEIK | 319 | RASQSISSWLA | 320 | KASRLDR | 321 | LEYSSYIRT | 322 |
| mAb11-1259 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNEKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKSYGSGSF | 323 | DYAMH | 324 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 325 | SYGSGSFYNAFDS | 326 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1259 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQKISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASRLDRGTPSRFSGSGSGTEFSLTISSLQPDDFATYYCLEYSSYIRTFGQGTKVEIK | 327 | RASQKISSWLA | 328 | KASRLDR | 329 | LEYSSYIRT | 330 |
| mAb11-1260 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNEKNSLYLQMNSLR | 331 | DYAMH | 332 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 333 | SYGSGSFYNAFDS | 334 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1260 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQQISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 335 | RASQQISS WLA | 336 | KASRLDR | 337 | LEYSSYIRT | 338 |
| mAb11-1262 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI | 339 | DYAMH | 340 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 341 | SYGSGSFYNAFDS | 342 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1262 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSIQSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 343 | RASQSIQS WLA | 344 | KASRLDR | 345 | LEYSSYIRT | 346 |
| mAb11-1266 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS | 347 | DYAMH | 348 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 349 | SYGSGSFYNAFDS | 350 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1266 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DKGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 351 | RASQSISSW LA | 352 | KASRLDK | 353 | LEYSSYIRT | 354 |
| mAb11-1268 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH | 355 | DYAMH | 356 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 357 | SYGSGSFYNAFDS | 358 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1268 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGTPKRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 359 | RASQSISSW LA | 360 | KASRLDR | 361 | LEYSSYIRT | 362 |
| mAb11- | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS | 363 | DYAMH | 364 | GISWKGDIGGYV | 365 | SYGSGSFYNAFDS | 366 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1273 | | LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | DSVKG | | | |
| mAb11-1273 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGTPSRFSGSGSGTEF SLTISELQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 367 | RASQSISSW LA | 368 | KASRLDR | 369 | LEYSSYIRT | 370 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| mAb11-1275 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNEKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSS | 371 | DYAMH | 372 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 373 | SYGSGSFYNAFDS | 374 |
| mAb11-1275 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASRLDRGTPSRFSGSGSGTEFSLTISSLTPDDFATYYCLE | 375 | RASQSISSWLA | 376 | KASRLDR | 377 | LEYSSYIRT | 378 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-1276 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNEKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSS | 379 | DYAMH | 380 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 381 | SYGSGSFYNAFDS | 382 |
| mAb11-1276 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASRLDRGTPSRFSGSGSGTEF | 383 | RASQSISSWLA | 384 | KASRLDR | 385 | LEYSSYIRT | 386 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | SLTISSLSPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-1278 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 387 | DYAMH | 388 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 389 | SYGSGSFYNAFDS | 390 |
| mAb11-1278 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL | 391 | RASQSISSW LA | 392 | KASRLDR | 393 | LEYQSIRT | 394 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | DRGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YQSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-1279 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 395 | DYAMH | 396 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 397 | SYGSGSFYNAFDS | 398 |
| mAb11-1279 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY | 399 | RASQSISSW LA | 400 | KASRLDR | 401 | LEYKSYIRT | 402 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YKSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-1282 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 403 | DYAMH | 404 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 405 | SYGSGSFYNAFDS | 406 |
| mAb11- | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR | 407 | RASQSISSW | 408 | KASRLDR | 409 | LEYSSWIRT | 410 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1282 | | VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSWIRTFGQGTKVEIK | | LA | | | | | |
| mAb11-1286 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNEKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 411 | DYAMH | 412 | GISWKGDIGGYV DSVKG | 413 | SYGSGSFYNAFDS | 414 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| mAb11-1286 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASRLDRGTPSRFSGSGSGTEFSLTIYDLQPDDFATYYCLEYRSYIRTFGQGTKVEIK | 415 | RASQSISSWLA | 416 | KASRLDR | 417 | LEYRSYIRT | 418 |
| mAb11-1288 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNEKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKSYGSGSF | 419 | DYAMH | 420 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 421 | SYGSGSFYNAFDS | 422 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1288 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASRLDRGTPQRFSGSGSGTEFSLTIYSLQPDDFATYYCLEYNSYIRTFGQGTKVEIK | 423 | RASQSISSWLA | 424 | KASRLDR | 425 | LEYNSYIRT | 426 |
| mAb11-1344 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWKGDIGGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQLNSLRA | 427 | DYAMH | 428 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 429 | SYGSGSFYNAFDS | 430 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | EDTALYYCAKSYGSGSFY NAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1344 | VL | DIQMTQSPSTLSASAGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASKL DRGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 431 | RASQSISSW LA | 432 | KASKLDR | 433 | LEYSSYIRT | 434 |
| mAb11-1358 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LKLSCAASGFTFDDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WRGDIGGYVDSVKGRFTI | 435 | DYAMH | 436 | GISWRGDIGGYV DSVKG | 437 | SYGSGSFYNAFDS | 438 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | SRDNAKNSLYLQLNSLRAEDTALYYCVKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1358 | VL | DIQMTQSPSTLSASAGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASKLDRGTPSRFSGSGSGTEFSLTISSLQPDDFATYYCLEYSSYIRTFGQGTKVEIK | 439 | RASQSISSWLA | 440 | KASKLDR | 441 | LEYSSYIRT | 442 |
| mAb11-1360 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGIS | 443 | DYAMH | 444 | GISWRGDIGGYVDSVKG | 445 | SYGSGSFYNAFDS | 446 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | WRGDIGGYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQLNSLRAEDTALYYCVKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1360 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASRLERGTPSRFSGSGSGTEFSLTISSLQPDDFATYYCLEYSSYIRTFGQGTKVEIK | 447 | RASQSISSWLA | 448 | KASRLER | 449 | LEYSSYIRT | 450 |
| mAb11-1389 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFHDYAMH | 451 | DYAMH | 452 | GISWKGDIGGYVDSVKG | 453 | SYGSGSFYNAFDS | 454 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | WVRQAPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1389 | VL | DIQMTQSPSTLSASAGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASRL DRGTPSRFSGSGSGTEF SLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 455 | RASQSISSW LA | 456 | KASRLDR | 457 | LEYSSYIRT | 458 |
| mAb11- | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS | 1202 | DYAMH | 1203 | GISWKGDIGGYV | 1204 | SYGSGSFYNAFDS | 1205 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 0173 | | LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGIS WKGDIGGYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | | | | DSVKG | | | |
| mAb11-0173 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASKL DRGTPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | 1206 | RASQSISSW LA | 1207 | KASKLDR | 1208 | LEYSSYIRT | 1209 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| mAb11-1204 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWRGDIGGYVKSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSS | 1210 | DYAMH | 1211 | GISWRGDIGGYVKSVKG | 1212 | SYGSGSFYNAFDS | 1213 |
| mAb11-1204 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDEVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASKLERGTPSRFSGSGSGTEFSLTISSLQPDDFATYYCLE | 1214 | RASQSISSWLA | 1215 | KASKLER | 1216 | LEYSSYIRT | 1217 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-1495 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWRGDIGGYAKSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKSYGSGSFYNAFDSWGQGTLVTVSS | 1218 | DYAMH | 1219 | GISWRGDIGGYAKSVKG | 1220 | SYGSGSFYNAFDS | 1221 |
| mAb11-1495 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYKASKLDRGTPSRFSGSGSGTEF | 1222 | RASQSISSWLA | 1223 | KASKLDR | 1224 | LEYSSYIRT | 1225 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-1501 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WRGDIGGYVKSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 1226 | DYAMH | 1227 | GISWRGDIGGYV KSVKG | 1228 | SYGSGSFYNAFDS | 1229 |
| mAb11-1501 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASKL | 1230 | RASQSISSW LA | 1231 | KASKLDR | 1232 | LEYSSYIRT | 1233 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | DRGTPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-1502 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WRGDIGGYVKSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 1234 | DYAMH | 1235 | GISWRGDIGGYV KSVKG | 1236 | SYGSGSFYNAFDS | 1237 |
| mAb11-1502 | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY | 1238 | RASQSISSW LA | 1239 | KASKLDR | 1240 | LEYSSYIRT | 1241 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | QQKPGKAPKLLIYKASKL DRGTPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | | | | | | |
| mAb11-1499 | VH | EVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFHDYAMH WVRQVPGKGLEWVSGIS WRGDIGGYVKSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCVKSYGSGSF YNAFDSWGQGTLVTVSS | 1242 | DYAMH | 1243 | GISWRGDIGGYV KSVKG | 1244 | SYGSGSFYNAFDS | 1245 |
| mAb11- | VL | DIQMTQSPSTLSASVGDR | 1246 | RASQSISSW | 1247 | KASKLDR | 1248 | LEYSSYIRT | 1249 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1499 | | VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKFLIYKASKL DRGTPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFATYYCLE YSSYIRTFGQGTKVEIK | | LA | | | | | |

Tabla 3: Descripción general de las secuencias de VH, VL y CDR de anticuerpos anti-FX

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| mAb01-6723 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFTTSWIVWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSFTSYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARLHYYHSEEFDVWGQGTLVTVSS | 459 | TSWIV | 460 | MIDPSDSFTSYSPSFQG | 461 | LHYYHSEEFDV | 462 |
| mAb01-6723 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYL | 463 | RASQSVSSSYLA | 464 | GASSRAR | 465 | QQFGSSRLFT | 466 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GASSRARGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGSSRLFTF GQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb01-8174 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 467 | TSWIV | 468 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 469 | LHYYNSEEFDV | 470 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | LVTVSS | | | | | | | |
| mAb01-8174 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGDSQLFTFGQGTKLEIK | 471 | RASQSVSSSYLA | 472 | GQSSRTR | 473 | QQFGDSQLFT | 474 |
| mAb01-8913 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWIVWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSFTSYSPSFQ | 475 | TSWIV | 476 | MIDPSDSFTSYSPSFQG | 477 | LHYYNSEEFDV | 478 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | | | | |
| mAb01-8913 | VL | EIVLTQSPGTLSLSAGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GASSRARGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGSSRLFTF GQGTKLEIK | 479 | RASQSVSSS YLA | 480 | GASSRAR | 481 | QQFGSSRLFT | 482 |
| mAb01- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 483 | TSWIS | 484 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 485 | LHYYNSEEFDV | 486 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 9772 | | SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | G | | | |
| mAb01-9772 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 487 | RASQSVSSS YLA | 488 | GQSSRTR | 489 | QQYGDSQLFT | 490 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQYGDSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb01-9778 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | 491 | TSWIS | 492 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 493 | LHYYNSEEFDV | 494 |
| mAb01-9778 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 495 | RASQSVSSS YLA | 496 | GQSSRTR | 497 | QQYGDSQLFT | 498 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYGDSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1114 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 499 | TSWIS | 500 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 501 | LHYYNSEEFDV | 502 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1114 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGDSQLFTFGQGTKLEIK | 503 | RASQSVSSSYLA | 504 | GQSSRTR | 505 | QQFGDSQLFT | 506 |
| mAb11-1115 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFTTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSFTSYSPSFQ | 507 | TSWIS | 508 | MIDPSDSFTSYSPSFQG | 509 | LHYYHSEEFDV | 510 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1115 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDSQLFT FGQGTKLEIK | 511 | RASQSVSSS YLA | 512 | GQSSRTR | 513 | QQFGDSQLFT | 514 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 515 | TSWIS | 516 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 517 | LHYYHSEEFDV | 518 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1116 | | SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1116 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 519 | RASQSVSSS YLA | 520 | GQSSRTR | 521 | QQFGDSQLFT | 522 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGDSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1117 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | 523 | TSWIS | 524 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 525 | LHYYHSEEFDV | 526 |
| mAb11-1117 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 527 | RASQSVSSS YLA | 528 | GQSSRTR | 529 | QQFGDSQLFT | 530 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1118 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 531 | TSWIS | 532 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 533 | LHYYNSEEFDV | 534 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1118 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGDSQLFTFGQGTKLEIK | 535 | RASQSVSSSYLA | 536 | GQSSRTR | 537 | QQFGDSQLFT | 538 |
| mAb11-1119 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWIVWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSYTSYSPSFQ | 539 | TSWIV | 540 | MIDPSDSYTSYSPSFQG | 541 | LHYYNSEEFDV | 542 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1119 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDSQLFT FGQGTKLEIK | 543 | RASQSVSSS YLA | 544 | GQSSRTR | 545 | QQFGDSQLFT | 546 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 547 | TSWIV | 548 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 549 | LHYYNSEEFDV | 550 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1120 | | SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1120 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 551 | RASQSVSSS YLA | 552 | GQSSRTR | 553 | QQFGDSQLFT | 554 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGDSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1121 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | 555 | TSWIV | 556 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 557 | LHYYNSEEFDV | 558 |
| mAb11-1121 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 559 | RASQSVSSS YLA | 560 | GQSSRTR | 561 | QQYGDSQLFT | 562 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYGDSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1122 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT | 563 | TSWIS | 564 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 565 | LHYYHSEEFDV | 566 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1122 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGDSQLFTFGQGTKLEIK | 567 | RASQSVSSSYLA | 568 | GQSSRTR | 569 | QQYGDSQLFT | 570 |
| mAb11-1123 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFTTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSYTSYSPSFQ | 571 | TSWIS | 572 | MIDPSDSYTSYSPSFQG | 573 | LHYYHSEEFDV | 574 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1123 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYGDSQLFT FGQGTKLEIK | 575 | RASQSVSSS YLA | 576 | GQSSRTR | 577 | QQYGDSQLFT | 578 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 579 | TSWIS | 580 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 581 | LHYYHSEEFDV | 582 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1124 | | SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1124 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 583 | RASQSVSSS YLA | 584 | GQSSRTR | 585 | QQYGDSQLFT | 586 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQYGDSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1125 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | 587 | TSWIV | 588 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 589 | LHYYNSEEFDV | 590 |
| mAb11-1125 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 591 | RASQSVSSS YLA | 592 | GQSSRTR | 593 | QQYGDSQLFT | 594 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYGDSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1127 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 595 | TSWIV | 596 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 597 | LHYYNSEEFDV | 598 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1127 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRARGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGDSRLFTFGQGTKLEIK | 599 | RASQSVSSSYLA | 600 | GASSRAR | 601 | QQYGDSRLFT | 602 |
| mAb11-1128 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSYTSYSPSFQ | 603 | TSWIS | 604 | MIDPSDSYTSYSPSFQG | 605 | LHYYNSEEFDV | 606 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1128 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GASSRARGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYGDSRLFT FGQGTKLEIK | 607 | RASQSVSSS YLA | 608 | GASSRAR | 609 | QQYGDSRLFT | 610 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 611 | TSWIS | 612 | MIDPSDSFTSYSPSFQ | 613 | LHYYHSEEFDV | 614 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1129 | | SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1129 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GASSRARGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 615 | RASQSVSSS YLA | 616 | GASSRAR | 617 | QQYGDSRLFT | 618 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQYGDSRLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1130 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT LVTVSS | 619 | TSWIS | 620 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 621 | LHYYHSEEFDV | 622 |
| mAb11-1130 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 623 | RASQSVSSS YLA | 624 | GASSRAR | 625 | QQYGDSRLFT | 626 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GASSRARGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYGDSRLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1131 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT | 627 | TSWIS | 628 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 629 | LHYYHSEEFDV | 630 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1131 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRARGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGDSRLFTFGQGTKLEIK | 631 | RASQSVSSSYLA | 632 | GASSRAR | 633 | QQYGDSRLFT | 634 |
| mAb11-1132 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSFTSYSPSFQ | 635 | TSWIS | 636 | MIDPSDSFTSYSPSFQG | 637 | LHYYNSEEFDV | 638 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1132 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GASSRARGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYGDSRLFT FGQGTKLEIK | 639 | RASQSVSSS YLA | 640 | GASSRAR | 641 | QQYGDSRLFT | 642 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 643 | TSWIV | 644 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 645 | LHYYNSEEFDV | 646 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1133 | | SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1133 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GASSRARGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 647 | RASQSVSSS YLA | 648 | GASSRAR | 649 | QQYGDSRLFT | 650 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQYGDSRLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1416 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | 651 | TSWIV | 652 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 653 | LHYYNSEEFDV | 654 |
| mAb11-1416 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 655 | RASQSVSSS YLA | 656 | GQSSRTR | 657 | QQFGDSRLFT | 658 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDSRLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1417 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 659 | TSWIS | 660 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 661 | LHYYNSEEFDV | 662 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1417 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGDSRLFTFGQGTKLEIK | 663 | RASQSVSSSYLA | 664 | GQSSRTR | 665 | QQFGDSRLFT | 666 |
| mAb11-1418 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFTTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSFTSYSPSFQ | 667 | TSWIS | 668 | MIDPSDSFTSYSPSFQG | 669 | LHYYHSEEFDV | 670 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1418 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDSRLFT FGQGTKLEIK | 671 | RASQSVSSS YLA | 672 | GQSSRTR | 673 | QQFGDSRLFT | 674 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 675 | TSWIS | 676 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 677 | LHYYHSEEFDV | 678 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1419 | | SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1419 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 679 | RASQSVSSS YLA | 680 | GQSSRTR | 681 | QQFGDSRLFT | 682 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGDSRLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1420 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | 683 | TSWIS | 684 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 685 | LHYYHSEEFDV | 686 |
| mAb11-1420 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 687 | RASQSVSSS YLA | 688 | GQSSRTR | 689 | QQFGDSRLFT | 690 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDSRLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1421 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 691 | TSWIS | 692 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 693 | LHYYNSEEFDV | 694 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1421 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGDSRLFTFGQGTKLEIK | 695 | RASQSVSSSYLA | 696 | GQSSRTR | 697 | QQFGDSRLFT | 698 |
| mAb11-1422 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWIVWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSYTSYSPSFQ | 699 | TSWIV | 700 | MIDPSDSYTSYSPSFQG | 701 | LHYYNSEEFDV | 702 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1422 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDSRLFT FGQGTKLEIK | 703 | RASQSVSSS YLA | 704 | GQSSRTR | 705 | QQFGDSRLFT | 706 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 707 | TSWIV | 708 | MIDPSDSFTSYSPSFQ | 709 | LHYYNSEEFDV | 710 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1431 | | SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1431 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 711 | RASQSVSSS YLA | 712 | GQSSRTR | 713 | QQFGSSQLFT | 714 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGSSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1432 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | 715 | TSWIV | 716 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 717 | LHYYNSEEFDV | 718 |
| mAb11-1432 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 719 | RASQSVSSS YLA | 720 | GQSSRTR | 721 | QQFGESQLFT | 722 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGESQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1433 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 723 | TSWIV | 724 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 725 | LHYYNSEEFDV | 726 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1433 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGNSQLFTFGQGTKLEIK | 727 | RASQSVSSSYLA | 728 | GQSSRTR | 729 | QQFGNSQLFT | 730 |
| mAb11-1434 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWIVWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSFTSYSPSFQ | 731 | TSWIV | 732 | MIDPSDSFTSYSPSFQG | 733 | LHYYNSEEFDV | 734 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1434 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGQSQLFT FGQGTKLEIK | 735 | RASQSVSSS YLA | 736 | GQSSRTR | 737 | QQFGQSQLFT | 738 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 739 | TSWIV | 740 | MIDPSDSFTSYSPSFQ | 741 | LHYYNSEEFDV | 742 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1435 | | SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1435 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 743 | RASQSVSSS YLA | 744 | GQSSRTR | 745 | QQFGDAQLFT | 746 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGDAQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1436 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | 747 | TSWIV | 748 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 749 | LHYYNSEEFDV | 750 |
| mAb11-1436 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 751 | RASQSVSSS YLA | 752 | GQSSRTR | 753 | QQFGDTQLFT | 754 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDTQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1437 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 755 | TSWIV | 756 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 757 | LHYYNSEEFDV | 758 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1437 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGDNQLFTFGQGTKLEIK | 759 | RASQSVSSSYLA | 760 | GQSSRTR | 761 | QQFGDNQLFT | 762 |
| mAb11-1439 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSYTSYSPSFQ | 763 | TSWIS | 764 | MIDPSDSYTSYSPSFQG | 765 | LHYYNSEEFDV | 766 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1439 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGSSQLFT FGQGTKLEIK | 767 | RASQSVSSS YLA | 768 | GQSSRTR | 769 | QQFGSSQLFT | 770 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 771 | TSWIS | 772 | MIDPSDSFTSYSPSFQ | 773 | LHYYHSEEFDV | 774 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1440 | | SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1440 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 775 | RASQSVSSS YLA | 776 | GQSSRTR | 777 | QQFGSSQLFT | 778 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGSSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1441 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT LVTVSS | 779 | TSWIS | 780 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 781 | LHYYHSEEFDV | 782 |
| mAb11-1441 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 783 | RASQSVSSS YLA | 784 | GQSSRTR | 785 | QQFGSSQLFT | 786 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGSSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1442 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT | 787 | TSWIS | 788 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 789 | LHYYHSEEFDV | 790 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1442 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSQLFTFGQGTKLEIK | 791 | RASQSVSSSYLA | 792 | GQSSRTR | 793 | QQFGSSQLFT | 794 |
| mAb11-1443 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSFTSYSPSFQ | 795 | TSWIS | 796 | MIDPSDSFTSYSPSFQG | 797 | LHYYNSEEFDV | 798 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1443 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGSSQLFT FGQGTKLEIK | 799 | RASQSVSSS YLA | 800 | GQSSRTR | 801 | QQFGSSQLFT | 802 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 803 | TSWIV | 804 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 805 | LHYYNSEEFDV | 806 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1444 | | SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1444 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 807 | RASQSVSSS YLA | 808 | GQSSRTR | 809 | QQFGSSQLFT | 810 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGSSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1445 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | 811 | TSWIV | 812 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 813 | LHYYNSEEFDV | 814 |
| mAb11-1445 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 815 | RASQSVSSS YLA | 816 | GQSSRTR | 817 | QQFGSSQLFT | 818 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGSSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1446 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 819 | TSWIS | 820 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 821 | LHYYNSEEFDV | 822 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1446 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGESQLFTFGQGTKLEIK | 823 | RASQSVSSSYLA | 824 | GQSSRTR | 825 | QQFGESQLFT | 826 |
| mAb11-1447 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFTTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSFTSYSPSFQ | 827 | TSWIS | 828 | MIDPSDSFTSYSPSFQG | 829 | LHYYHSEEFDV | 830 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1447 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGESQLFT FGQGTKLEIK | 831 | RASQSVSSS YLA | 832 | GQSSRTR | 833 | QQFGESQLFT | 834 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 835 | TSWIS | 836 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 837 | LHYYHSEEFDV | 838 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1448 | | SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1448 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 839 | RASQSVSSS YLA | 840 | GQSSRTR | 841 | QQFGESQLFT | 842 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGESQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1449 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | 843 | TSWIS | 844 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 845 | LHYYHSEEFDV | 846 |
| mAb11-1449 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 847 | RASQSVSSS YLA | 848 | GQSSRTR | 849 | QQFGESQLFT | 850 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGESQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1450 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 851 | TSWIS | 852 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 853 | LHYYNSEEFDV | 854 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1450 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGESQLFTFGQGTKLEIK | 855 | RASQSVSSSYLA | 856 | GQSSRTR | 857 | QQFGESQLFT | 858 |
| mAb11-1451 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWIVWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSYTSYSPSFQ | 859 | TSWIV | 860 | MIDPSDSYTSYSPSFQG | 861 | LHYYNSEEFDV | 862 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1451 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGESQLFT FGQGTKLEIK | 863 | RASQSVSSS YLA | 864 | GQSSRTR | 865 | QQFGESQLFT | 866 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 867 | TSWIV | 868 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 869 | LHYYNSEEFDV | 870 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1452 | | SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1452 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 871 | RASQSVSSS YLA | 872 | GQSSRTR | 873 | QQFGESQLFT | 874 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGESQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1453 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | 875 | TSWIS | 876 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 877 | LHYYNSEEFDV | 878 |
| mAb11-1453 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 879 | RASQSVSSS YLA | 880 | GQSSRTR | 881 | QQFGNSQLFT | 882 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGNSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1454 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT | 883 | TSWIS | 884 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 885 | LHYYHSEEFDV | 886 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1454 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGNSQLFTFGQGTKLEIK | 887 | RASQSVSSSYLA | 888 | GQSSRTR | 889 | QQFGNSQLFT | 890 |
| mAb11-1455 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFTTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSYTSYSPSFQ | 891 | TSWIS | 892 | MIDPSDSYTSYSPSFQG | 893 | LHYYHSEEFDV | 894 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1455 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGNSQLFT FGQGTKLEIK | 895 | RASQSVSSS YLA | 896 | GQSSRTR | 897 | QQFGNSQLFT | 898 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 899 | TSWIS | 900 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 901 | LHYYHSEEFDV | 902 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1456 | | SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1456 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 903 | RASQSVSSS YLA | 904 | GQSSRTR | 905 | QQFGNSQLFT | 906 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGNSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1457 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | 907 | TSWIS | 908 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 909 | LHYYNSEEFDV | 910 |
| mAb11-1457 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 911 | RASQSVSSS YLA | 912 | GQSSRTR | 913 | QQFGNSQLFT | 914 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGNSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1458 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 915 | TSWIV | 916 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 917 | LHYYNSEEFDV | 918 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1458 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGNSQLFTFGQGTKLEIK | 919 | RASQSVSSSYLA | 920 | GQSSRTR | 921 | QQFGNSQLFT | 922 |
| mAb11-1459 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWIVWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSYTSYSPSFQ | 923 | TSWIV | 924 | MIDPSDSYTSYSPSFQG | 925 | LHYYNSEEFDV | 926 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1459 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGNSQLFT FGQGTKLEIK | 927 | RASQSVSSS YLA | 928 | GQSSRTR | 929 | QQFGNSQLFT | 930 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 931 | TSWIS | 932 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 933 | LHYYNSEEFDV | 934 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1460 | | SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1460 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 935 | RASQSVSSS YLA | 936 | GQSSRTR | 937 | QQFGQSQLFT | 938 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGQSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1461 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | 939 | TSWIS | 940 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 941 | LHYYHSEEFDV | 942 |
| mAb11-1461 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 943 | RASQSVSSS YLA | 944 | GQSSRTR | 945 | QQFGQSQLFT | 946 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGQSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1463 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT | 947 | TSWIS | 948 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 949 | LHYYHSEEFDV | 950 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1463 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGQSQLFTFGQGTKLEIK | 951 | RASQSVSSSYLA | 952 | GQSSRTR | 953 | QQFGQSQLFT | 954 |
| mAb11-1464 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSFTSYSPSFQ | 955 | TSWIS | 956 | MIDPSDSFTSYSPSFQG | 957 | LHYYNSEEFDV | 958 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1464 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGQSQLFT FGQGTKLEIK | 959 | RASQSVSSS YLA | 960 | GQSSRTR | 961 | QQFGQSQLFT | 962 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 963 | TSWIV | 964 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 965 | LHYYNSEEFDV | 966 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1465 | | SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1465 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 967 | RASQSVSSS YLA | 968 | GQSSRTR | 969 | QQFGQSQLFT | 970 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGQSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1466 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | 971 | TSWIV | 972 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 973 | LHYYNSEEFDV | 974 |
| mAb11-1466 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 975 | RASQSVSSS YLA | 976 | GQSSRTR | 977 | QQFGQSQLFT | 978 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGQSQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1467 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 979 | TSWIS | 980 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 981 | LHYYNSEEFDV | 982 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1467 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGDAQLFTFGQGTKLEIK | 983 | RASQSVSSSYLA | 984 | GQSSRTR | 985 | QQFGDAQLFT | 986 |
| mAb11-1468 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFTTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSFTSYSPSFQ | 987 | TSWIS | 988 | MIDPSDSFTSYSPSFQG | 989 | LHYYHSEEFDV | 990 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1468 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDAQLFT FGQGTKLEIK | 991 | RASQSVSSS YLA | 992 | GQSSRTR | 993 | QQFGDAQLFT | 994 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 995 | TSWIS | 996 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 997 | LHYYHSEEFDV | 998 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1470 | | SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1470 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 999 | RASQSVSSS YLA | 1000 | GQSSRTR | 1001 | QQFGDAQLFT | 1002 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGDAQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1471 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | 1003 | TSWIS | 1004 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 1005 | LHYYNSEEFDV | 1006 |
| mAb11-1471 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 1007 | RASQSVSSS YLA | 1008 | GQSSRTR | 1009 | QQFGDAQLFT | 1010 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDAQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1472 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 1011 | TSWIV | 1012 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 1013 | LHYYNSEEFDV | 1014 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1472 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGDAQLFTFGQGTKLEIK | 1015 | RASQSVSSSYLA | 1016 | GQSSRTR | 1017 | QQFGDAQLFT | 1018 |
| mAb11-1473 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWIVWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSYTSYSPSFQ | 1019 | TSWIV | 1020 | MIDPSDSYTSYSPSFQG | 1021 | LHYYNSEEFDV | 1022 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1473 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDAQLFT FGQGTKLEIK | 1023 | RASQSVSSS YLA | 1024 | GQSSRTR | 1025 | QQFGDAQLFT | 1026 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 1027 | TSWIS | 1028 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 1029 | LHYYNSEEFDV | 1030 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1474 | | SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1474 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 1031 | RASQSVSSS YLA | 1032 | GQSSRTR | 1033 | QQFGDTQLFT | 1034 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGDTQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1475 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | 1035 | TSWIS | 1036 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 1037 | LHYYHSEEFDV | 1038 |
| mAb11-1475 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 1039 | RASQSVSSS YLA | 1040 | GQSSRTR | 1041 | QQFGDTQLFT | 1042 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDTQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1476 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT | 1043 | TSWIS | 1044 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 1045 | LHYYHSEEFDV | 1046 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1476 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGDTQLFTFGQGTKLEIK | 1047 | RASQSVSSSYLA | 1048 | GQSSRTR | 1049 | QQFGDTQLFT | 1050 |
| mAb11-1477 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFTTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSYTSYSPSFQ | 1051 | TSWIS | 1052 | MIDPSDSYTSYSPSFQG | 1053 | LHYYHSEEFDV | 1054 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1477 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDTQLFT FGQGTKLEIK | 1055 | RASQSVSSS YLA | 1056 | GQSSRTR | 1057 | QQFGDTQLFT | 1058 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 1059 | TSWIS | 1060 | MIDPSDSFTSYSPSFQ | 1061 | LHYYNSEEFDV | 1062 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1478 | | SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1478 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 1063 | RASQSVSSS YLA | 1064 | GQSSRTR | 1065 | QQFGDTQLFT | 1066 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGDTQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1479 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | 1067 | TSWIV | 1068 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 1069 | LHYYNSEEFDV | 1070 |
| mAb11-1479 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 1071 | RASQSVSSS YLA | 1072 | GQSSRTR | 1073 | QQFGDTQLFT | 1074 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDTQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1480 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 1075 | TSWIV | 1076 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 1077 | LHYYNSEEFDV | 1078 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1480 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGDTQLFTFGQGTKLEIK | 1079 | RASQSVSSSYLA | 1080 | GQSSRTR | 1081 | QQFGDTQLFT | 1082 |
| mAb11-1481 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSYTSYSPSFQ | 1083 | TSWIS | 1084 | MIDPSDSYTSYSPSFQG | 1085 | LHYYNSEEFDV | 1086 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1481 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDNQLFT FGQGTKLEIK | 1087 | RASQSVSSS YLA | 1088 | GQSSRTR | 1089 | QQFGDNQLFT | 1090 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 1091 | TSWIS | 1092 | MIDPSDSFTSYSPSFQ | 1093 | LHYYHSEEFDV | 1094 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1482 | | SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1482 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 1095 | RASQSVSSS YLA | 1096 | GQSSRTR | 1097 | QQFGDNQLFT | 1098 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGDNQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1483 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT LVTVSS | 1099 | TSWIS | 1100 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 1101 | LHYYHSEEFDV | 1102 |
| mAb11-1483 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 1103 | RASQSVSSS YLA | 1104 | GQSSRTR | 1105 | QQFGDNQLFT | 1106 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDNQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1484 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT | 1107 | TSWIS | 1108 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 1109 | LHYYHSEEFDV | 1110 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1484 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGDNQLFTFGQGTKLEIK | 1111 | RASQSVSSSYLA | 1112 | GQSSRTR | 1113 | QQFGDNQLFT | 1114 |
| mAb11-1485 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSFTSYSPSFQ | 1115 | TSWIS | 1116 | MIDPSDSFTSYSPSFQG | 1117 | LHYYNSEEFDV | 1118 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1485 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDNQLFT FGQGTKLEIK | 1119 | RASQSVSSS YLA | 1120 | GQSSRTR | 1121 | QQFGDNQLFT | 1122 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 1123 | TSWIV | 1124 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 1125 | LHYYNSEEFDV | 1126 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1486 | | SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1486 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 1127 | RASQSVSSS YLA | 1128 | GQSSRTR | 1129 | QQFGDNQLFT | 1130 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGDNQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1487 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | 1131 | TSWIV | 1132 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 1133 | LHYYNSEEFDV | 1134 |
| mAb11-1487 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 1135 | RASQSVSSS YLA | 1136 | GQSSRTR | 1137 | QQFGDNQLFT | 1138 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDNQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1488 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 1139 | TSWIS | 1140 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 1141 | LHYYNSEEFDV | 1142 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1488 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGDDQLFTFGQGTKLEIK | 1143 | RASQSVSSSYLA | 1144 | GQSSRTR | 1145 | QQFGDDQLFT | 1146 |
| mAb11-1489 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFTTSWISWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSFTSYSPSFQ | 1147 | TSWIS | 1148 | MIDPSDSFTSYSPSFQG | 1149 | LHYYHSEEFDV | 1150 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1489 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDDQLFT FGQGTKLEIK | 1151 | RASQSVSSS YLA | 1152 | GQSSRTR | 1153 | QQFGDDQLFT | 1154 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 1155 | TSWIS | 1156 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 1157 | LHYYHSEEFDV | 1158 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1490 | | SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1490 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 1159 | RASQSVSSS YLA | 1160 | GQSSRTR | 1161 | QQFGDDQLFT | 1162 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGDDQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1491 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFTTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYHSEEFDVWGQGT MVTVSS | 1163 | TSWIS | 1164 | MIDPSDSYTSYSPSFQ G | 1165 | LHYYHSEEFDV | 1166 |
| mAb11-1491 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL | 1167 | RASQSVSSS YLA | 1168 | GQSSRTR | 1169 | QQFGDDQLFT | 1170 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDDQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |
| mAb11-1492 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYSFSTSW ISWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSFTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT | 1171 | TSWIS | 1172 | MIDPSDSFTSYSPSFQ G | 1173 | LHYYNSEEFDV | 1174 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1492 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGQSSRTRGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGDDQLFTFGQGTKLEIK | 1175 | RASQSVSSSYLA | 1176 | GQSSRTR | 1177 | QQFGDDQLFT | 1178 |
| mAb11-1493 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTSWIVWVRQMPGKGLEWMGMIDPSDSYTSYSPSFQ | 1179 | TSWIV | 1180 | MIDPSDSYTSYSPSFQG | 1181 | LHYYNSEEFDV | 1182 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT LVTVSS | | | | | | | |
| mAb11-1493 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFGDDQLFT FGQGTKLEIK | 1183 | RASQSVSSS YLA | 1184 | GQSSRTR | 1185 | QQFGDDQLFT | 1186 |
| mAb11- | VH | EVQLVQSGAEVKKPGE | 1187 | TSWIV | 1188 | MIDPSDSYTSYSPSFQ | 1189 | LHYYNSEEFDV | 1190 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| 1494 | | SLRISCKGSGYSFSTSW IVWVRQMPGKGLEWM GMIDPSDSYTSYSPSFQ GHVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR LHYYNSEEFDVWGQGT MVTVSS | | | | G | | | |
| mAb11-1494 | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIY GQSSRTRGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPED | 1191 | RASQSVSSS YLA | 1192 | GQSSRTR | 1193 | QQFGDDQLFT | 1194 |

| | VH/VL | | | CDR1 | | CDR2 | | CDR3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ID de mAb** | **Dominio** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** | **Secuencia** | **#** |
| | | FAVYYCQQFGDDQLFT FGQGTKLEIK | | | | | | | |

**Ejemplo 7a: Unión de anticuerpos estimulantes anti-FIX/FIXa**

Los anticuerpos capaces de estimular la actividad enzimática del FIXa hacia el FX se analizaron en experimentos de agrupamiento para determinar las características de unión para los anticuerpos identificados mediante el uso del método descrito a continuación. Se analizaron tanto los anticuerpos originales como las variantes modificadas genéticamente, y se compararon con otros anticuerpos conocidos.

**Método para el agrupamiento de anticuerpos**

Los experimentos de agrupamiento se realizaron mediante el uso de sistemas Octet fortebio (HTX, Red384), basados en el principio de interferometría de biocapa, y equipados con sensores de estreptavidina (Pall Life Sciences, Menlo Park, CA), y mediante el uso del modo de 8 canales. Los ensayos de agrupamiento se realizaron mediante el uso de una configuración en tándem modificada. En resumen, (1) se capturó FIXa humano biotinilado aleatoriamente 370 nM (biotinilado mediante el uso de NHS-d-biotina de Sigma H1759 y FIXa humano obtenido de Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) mediante puntas de estreptavidina (biosensores de inmersión y lectura, parte n.º: 18-5019, Pall Life Sciences, Menlo Park, CA) durante 5 minutos, (2) luego se ofrecieron 330 nM de un primer anticuerpo bivalente anti-FIXa a las puntas de estreptavidina, y se incubaron durante 10 minutos hasta que el FIXa biotinilado se saturó completamente y (3) luego las puntas se ofrecieron a una solución equimolar de 330 nM del primer anticuerpo y 330 nM de un segundo anticuerpo anti-FIXa bivalente durante 5 minutos. Esta configuración en tándem modificada, con la inclusión de una concentración equimolar del primer anticuerpo en la segunda etapa de incubación de anticuerpos, se prefirió debido a la muy baja afinidad (y velocidades koff altas) de algunos de los anticuerpos usados. La unión no específica se evaluó al incluir un anticuerpo bivalente de IgG4 humano no relacionado como primer y segundo

control de anticuerpo. Como se observa en la Tabla 4, donde se informan los valores de respuesta de la etapa (3), el análisis identificó tres grupos diferentes, representados por los anticuerpos anti-FIXa bivalentes 224F3 (mAb01-1582), mAb01-1767 y mAb01-2434 (brazos anti-FIX(a) de ACE910). A partir de la Tabla 4, también es claro que los anticuerpos modificados mAb01-9933, mAb01-9978, mAb01-9985 y mAb01-9994 muestran el mismo patrón de agrupamiento que su anticuerpo original mAb01-1767 y, en consecuencia, pertenecen al GrupoB (como se indica en la Tabla 4).

Tabla 4: Valores de respuesta de interferometría

| 1.º anticuerpo | 224F3 (GrupoA) | mAb01-1767 (GrupoB) | mAb01-2434 (GrupoC) | hIgG4 (control) |
|---|---|---|---|---|
| 2.º anticuerpo | | | | |
| 224F3 | 0,11 | 1,60 | 1,69 | 2,11 |
| mAb01-1767 | 0,95 | 0,02 | 1,11 | 1,41 |
| mAb01-2434 | 0,41 | 0,49 | 0,14 | 0,85 |
| mAb01-9933 | 0,34 | 0,02 | 0,46 | 0,59 |
| mAb01-9978 | 0,24 | 0,01 | 0,34 | 0,40 |
| mAb01-9985 | 0,44 | 0,02 | 0,60 | 0,83 |
| mAb01-9994 | 0,40 | 0,01 | 0,56 | 0,75 |
| hIgG4 (control) | 0,08 | -0,02 | -0,04 | -0,03 |

Como se observa en la Tabla 4, la IgG4 humana del anticuerpo de control no pudo unirse al FIXa cuando se usó como el segundo anticuerpo (Tabla 4, última fila) y no impidió la unión del segundo anticuerpo al FIXa cuando se usó como el primer anticuerpo (Tabla 4, última columna). 224F3 y mAb01-2434 tuvieron valores de

respuesta de autocompetencia superiores a cero, a saber, 0,11 y 0,14, respectivamente, aún bastante más allá de los valores de respuesta más bajos entre los segundos anticuerpos que pertenecen a un grupo diferente, p. ej., 0,24 para mAb01-9978 (2.º anticuerpo)/224F3 (1.º anticuerpo) y 0,34 para el mAb01-9978 (2.º anticuerpo)/mAb01-2434(1.º anticuerpo). Algunos ejemplos de las curvas de unión completas se muestran en las Figuras 4A y 4B (C, D, E y F).

**Ejemplo 7b: Unión de anticuerpos estimulantes anti-FX/FXa**

Se analizaron anticuerpos anti-FX(a) en experimentos de agrupamiento para determinar las características de unión para los anticuerpos identificados mediante el uso del método descrito a continuación. Se analizaron tanto los anticuerpos originales como las variantes modificadas genéticamente, y se compararon con otros anticuerpos conocidos.

**Método para el agrupamiento de anticuerpos**

Los experimentos de agrupamiento se realizaron mediante el uso de sistemas Octet fortebio (HTX, Red384), equipados con sensores de estreptavidina (Pall Life Sciences, Menlo Park, CA), y mediante el uso del modo de 8 canales (Red384 y HTX). Los ensayos de agrupamiento se realizaron mediante el uso de una configuración en tándem modificada. En resumen, (1) se capturó FXa humano biotinilado aleatoriamente 363 nM (obtenidos de Haematologic Technologies y biotinilados mediante el uso de NHS-d-biotina) mediante puntas de estreptavidina durante 5 minutos (biosensores de inmersión y lectura, parte n.º: 18-5019, Pall Life Sciences, Menlo Park, CA), (2) luego se ofrecieron 330 nM de un primer anticuerpo bivalente anti-FX(a) a las puntas de estreptavidina, y se incubaron durante 10 minutos hasta que el FXa biotinilado se saturó completamente y (3) luego las puntas se ofrecieron a una

solución equimolar de 330 nM del primer anticuerpo y 330 nM de un segundo anticuerpo anti-FX(a) bivalente durante 5 minutos. La configuración con la inclusión de una concentración equimolar del primer anticuerpo en la segunda etapa de incubación de anticuerpos se prefirió debido a la muy baja afinidad (y velocidades koff altas) de algunos de los anticuerpos usados. La unión no específica se evaluó al incluir un anticuerpo bivalente de IgG4 humano no relacionado como primer y segundo control de anticuerpo. Como se observa en la Tabla 5, donde se informan los valores de respuesta de la etapa (3), el análisis identificó dos grupos diferentes, representados por los anticuerpos anti-FX(a) bivalentes mAb01-2435 (brazos anti-FX(a) de ACE910) y mAb01-6723. A partir de la Tabla 5, también es claro que los anticuerpos modificados mAb01-8174 y mAb01-9772 muestran el mismo patrón de agrupamiento que su anticuerpo original mAb01-6723 y, en consecuencia, pertenecen al Grupo2 (como se indica en la Tabla 5).

Algunos ejemplos de las curvas de unión completas se muestran en la Figura 5 (A y B).

Tabla 5: Valores de respuesta de interferometría

| 1.º anticuerpo | mAb01-2435 (Grupo1) | mAb01-6723 (Grupo2) | hIgG4 (control) |
|---|---|---|---|
| 2.º anticuerpo | | | |
| mAb01-2435 | -0,05 | 0,85 | 2,63 |
| mAb01-6723 | 0,79 | -0,02 | 2,59 |
| mAb01-8174 | 0,62 | 0,05 | 2,29 |
| mAb01-9772 | 0,22 | -0,01 | 1,49 |
| hIgG4 (control) | -0,08 | -0,03 | -0,09 |

**Ejemplo 8: Cristalización y asignación en epítopos/parátopos de anticuerpos anti-FIX(a) mediante cristalografía de rayos X**

**Cristalización y asignación EN epítopos/parátopos del anticuerpo anti-FIX(a) mAb01-9994**

Cristalización

El fragmento Fab correspondiente al mAb01-9994 se mezcló en una relación molar 1:1 con expresión bacteriana sin dominio de Gla (tipo salvaje) del Factor IXa con inhibición de EGR-CK humano, el lote n.º hGDFIXAWTEGR_05 (adquirido a través de Cambridge ProteinWorks) y los cristales del complejo Fab/FIXa se cultivaron mediante el uso de la técnica de difusión de vapor con gotas sentadas a 18 °C. Se mezcló una solución de proteína de 100 nl de complejo 5,5 mg/ml en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 50 mM y $CaCl_2$ 2,5 mM con 100 nl de Bicine 0,1 M, pH 9,0, 1,4-dioxano 2 % (v/v), PEG 20000 al 10 % como precipitante y se incubó sobre 60 µL de precipitante.

Recopilación de datos de difracción

El cristal se protegió criogénicamente mediante la adición de 1 µL de precipitante y etilenglicol al 20 % a la gota de cristalización antes del enfriamiento rápido en nitrógeno líquido. Los datos de difracción se recopilaron a 100 K en la línea de haces de Diamond Light Source i03 (longitud de onda: 0,9763 Å) mediante el uso de un detector de píxeles Pilatus3 6M de Dectris. La autoindexación, la integración y el escalamiento de los datos se realizaron con programas del paquete XDS (las estadísticas de datos de difracción se resumen en la Tabla 6).

Determinación y refinamiento de la estructura

La unidad asimétrica contiene un complejo Fab:FIXa según el criterio del análisis del

coeficiente de Matthews. La estructura se determinó mediante el remplazo molecular mediante el uso de Phaser según lo implementado en el conjunto de programas Phenix utilizando una estructura de un complejo Fab:FIXa predeterminado como modelo de búsqueda. La secuencia de aminoácidos correcta se construyó mediante el uso de COOT y, posteriormente, la estructura se refinó mediante etapas de refinamiento de Phenix y reconstrucción manual en COOT. Las estadísticas de refinamiento se encuentran en la Tabla 6.

Tabla 6: Estadísticas de recopilación y refinamiento de datos

| | |
|---|---|
| **Longitud de onda (Å)** | 0,9763 |
| **Intervalo de resolución (Å)** | 43,06 - 2,7 (2,797 - 2,7) |
| **Grupo espacial** | $P4_32_12$ |
| **Celda unitaria (Å, grados)** | 87,65 87,65 231,8 90 90 90 |
| **Reflexiones totales** | 327518 (33655) |
| **Reflejos particulares** | 25718 (2511) |
| **Multiplicidad** | 12,7 (13,4) |
| **Integridad (%)** | 99,94 (100,00) |
| **Media I/sigma(I)** | 13,21 (1,28) |
| **Factor B de Wilson (Å$^2$)** | 77,47 |
| **Fusión R** | 0,15 (2,05) |
| **Medición R** | 0,1565 (2,13) |
| **R-pim** | 0,04391 (0,5757) |
| **CC1/2** | 0,998 (0,447) |
| **CC*** | 1 (0,786) |
| **Reflejos utilizados en el refinamiento** | 25715 (2511) |

| | |
|---|---|
| **Reflejos utilizados para R-libre** | 968 (93) |
| **R-trabajo** | 0,1978 (0,3407) |
| **R-libre** | 0,2494 (0,4171) |
| **CC(trabajo)** | 0,933 (0,554) |
| **CC(libre)** | 0,988 (0,575) |
| **Cantidad de átomos que no son de hidrógeno** | 5597 |
| **macromoléculas** | 5540 |
| **ligandos** | 25 |
| **solvente** | 32 |
| **Residuos de proteínas** | 719 |
| **RMS(enlaces) (Å)** | 0,012 |
| **RMS(ángulos) (grados)** | 1,92 |
| **Ramachandran favorecido (%)** | 90,24 |
| **Ramachandran permitido (%)** | 7,92 |
| **Valores atípicos de Ramachandran (%)** | 1,84 |
| **Valores atípicos de rotámero (%)** | 0,00 |
| **Puntaje de choque** | 12,93 |
| **Factor B promedio (Å$^2$)** | 82,66 |
| **Macromoléculas** | 82,77 |
| **Ligandos** | 85,42 |
| **Solvente** | 61,00 |

Las estadísticas para la cubierta de mayor resolución se muestran entre paréntesis.

Determinación del epítopo del mAb01-9994

El epítopo del mAb01-9994, definido como residuos de FIX(a) caracterizados por tener

un átomo pesado (es decir, un átomo que no es de hidrógeno) dentro de una distancia de 3,5 Å con respecto a un átomo pesado en el Fab, comprende los siguientes residuos L337, R338, T340, K341 y T343, de acuerdo con la SEQ ID NO:1.

Determinación del parátopo del mAb01-9994

El parátopo para el mAb01-9994 definido como residuos Fab caracterizados por tener un átomo pesado (es decir, un átomo que no es de hidrógeno) dentro de una distancia de 3,5 Å con respecto a un átomo pesado en el FIXa, comprende los residuos (numeración consecutiva): H30, **D31**, **W53**, **D56**, **S102**, **S104**, **Y106** y **N107** en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:67) y los residuos **Y91** y **S92** en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:71).

Los residuos en negrita se ubican en las secuencias de CDR, como se define mediante el uso de la definición de Kabat, mientras que los residuos paratópicos restantes H30 (en el dominio variable de cadena pesada) es un residuo de marco.

**Cristalización y asignación de epítopos/parátopos del anticuerpo anti-FIX/FIXa mAb01-9933**

Cristalización

El fragmento Fab correspondiente a mAb01-9933 se mezcló en una relación molar 1:1 con expresión bacteriana sin dominio de Gla (tipo salvaje) del Factor IXa inhibido por EGR-CK humano, lote n.º hGDFIXAWTEGR_05 (adquirido a través de Cambridge ProteinWorks) y los cristales del complejo Fab/FIXa se cultivaron mediante el uso de la técnica de difusión de vapor con gotas sentadas a 18 °C. Se mezcló una solución de proteína de 150 nl de complejo 8,1 mg/ml en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 50 mM y $CaCl_2$ 2,5 mM con 50 nl de Bis-Tris 0,1 M, pH 6,5, PEG 5000 MME 20 % (p/v) como precipitante y se incubó sobre 60 µL de precipitante.

Recopilación de datos de difracción

El cristal se protegió criogénicamente mediante la adición de 1 µL de precipitante y etilenglicol al 20 % a la gota de cristalización antes del enfriamiento rápido en nitrógeno líquido. Los datos de difracción se recopilaron a 100 K en la línea de haces de Diamond Light Source i03 (longitud de onda: 0,9763 Å) mediante el uso de un detector de píxeles Pilatus3 6M de Dectris. La autoindexación, la integración y el escalamiento de los datos se realizaron con programas del paquete XDS (las estadísticas de datos de difracción se resumen en la Tabla 7).

Determinación y refinamiento de la estructura

La unidad asimétrica contiene un complejo Fab:FIXa según el criterio del análisis del coeficiente de Matthews. La estructura se determinó mediante el reemplazo molecular utilizando Phaser según lo implementado en el conjunto de programas Phenix mediante el uso de una estructura de un complejo Fab:FIXa predeterminado como modelo de búsqueda. La secuencia de aminoácidos correcta se construyó mediante el uso de COOT y, posteriormente, la estructura se refinó mediante etapas de refinamiento de Phenix y reconstrucción manual en COOT. Las estadísticas de refinamiento se encuentran en la Tabla 7.

Tabla 7: Estadísticas de recopilación y refinamiento de datos

| | |
|---|---|
| **Longitud de onda (Å)** | 0,9763 |
| **Intervalo de resolución (Å)** | 47,16 - 2,4 (2,486 - 2,4) |
| **Grupo espacial** | P $4_3 2_1 2$ |

| | |
|---|---|
| **Celda unitaria (Å, grados)** | 85,7 85,7 225,95 90 90 90 |
| **Reflexiones totales** | 433016 (39929) |
| **Reflejos particulares** | 33886 (3317) |
| **Multiplicidad** | 12,8 (12,0) |
| **Integridad (%)** | 99,95 (99,97) |
| **Media I/sigma(I)** | 13,85 (1,41) |
| **Factor B Wilson** | 53,78 |
| **Fusión R** | 0,1353 (1,658) |
| **Medición R** | 0,1412 (1,732) |
| **R-pim** | 0,03956 (0,4966) |
| **CC1/2** | 0,999 (0,591) |
| **CC*** | 1 (0,862) |
| **Reflejos utilizados en el refinamiento** | 33879 (3317) |
| **Reflejos utilizados para R-libre** | 1279 (128) |
| **R-trabajo** | 0,2171 (0,2721) |
| **R-libre** | 0,2623 (0,3245) |
| **CC(trabajo)** | 0,957 (0,764) |
| **CC(libre)** | 0,991 (0,670) |
| **Cantidad de átomos que no son de hidrógeno** | 5624 |
| **macromoléculas** | 5497 |
| **Ligandos** | 25 |
| **Solvente** | 102 |
| **Residuos de proteínas** | 715 |

| | |
|---|---|
| **RMS(enlaces) (Å)** | 0,011 |
| **RMS(ángulos) (grados)** | 1,36 |
| **Ramachandran favorecido (%)** | 90,70 |
| **Ramachandran permitido (%)** | 7,58 |
| **Valores atípicos de Ramachandran (%)** | 1,72 |
| **Valores atípicos de rotámero (%)** | 0,49 |
| **Puntaje de choque** | 9,45 |
| **Factor B promedio ($Å^2$)** | 64,71 |
| **Macromoléculas** | 64,92 |
| **Ligandos** | 60,38 |
| **Solvente** | 54,67 |

Las estadísticas para la cubierta de mayor resolución se muestran entre paréntesis.

Determinación del epítopo del mAb01-9933

El epítopo del mAb01-9933, definido como residuos de FIX(a) caracterizados por tener un átomo pesado (es decir, un átomo que no es de hidrógeno) dentro de una distancia de 3,5 Å con respecto a un átomo pesado en el Fab, comprende los siguientes residuos L337, R338, T340 y K341, de acuerdo con la SEQ ID NO:1.

Determinación del parátopo del mAb01-9933

Adicionalmente, el parátopo para el mAb01-9933 definido como residuos Fab caracterizados por tener un átomo pesado (es decir, un átomo que no es de hidrógeno) dentro de una distancia de 3,5 Å con respecto a un átomo pesado en el FIXa, comprende los residuos (numeración consecutiva): D30, **D31**, **W53**, **S102**, **S104**, **N107** en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:35) y los residuos: **Y91** y

**S92** en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:39).

Los residuos en negrita se ubican en las secuencias de CDR, como se define mediante el uso de la definición de Kabat, mientras que los residuos de parátopo restantes D30 (en el dominio variable de cadena pesada) es un residuo de marco.

**Ejemplo 8a: Cristalización y asignación en epítopos/parátopos del anticuerpo anti-FIX(a) mAb01-9985**

Cristalización

El fragmento Fab correspondiente al mAb01-9985 se mezcló en una relación molar 1:1 con expresión bacteriana sin dominio de Gla (tipo salvaje) del Factor IXa inhibido por EGR-CK humano, n.º de lote hGDFIXAWTEGR_11 (adquirido a través de Cambridge ProteinWorks). El complejo se sometió a cromatografía de exclusión por tamaño en una columna HiLoad 16/60 Superdex 200 pg (GE Healthcare) ejecutada con Hepes 20 mM, pH 7,5, NaCl 140 mM, agente de amortiguación de $CaCl_2$ 1 mM. Las fracciones que contenían el complejo Fab/FIXa se agruparon y se concentraron hasta 10,1 mg/mL. Los cristales del complejo Fab/FIXa se cultivaron mediante el uso de la técnica de examinación de matriz de microsemillas como se describe en D'Arcy *et al.* (2014) *Acta Crystallographica Section F 70*, 1117-1126 mediante el uso de difusión de vapor con gotas sentadas a 18 °C. El cristal usado se cultivó mediante el uso de una solución de proteína de 200 nl de complejo 10,1 mg/ml en Hepes 20 mM, pH 7,4, NaCl 140 mM, $CaCl_2$ 1 mM mezclado con 100 nl de solución madre de siembra y 300 nl de sulfato de amonio 2 M, Hepes 0,1 M, pH 7,5, como precipitante e incubado sobre 80 µL de precipitante. La solución madre de siembra se preparó a partir de cristales del fragmento Fab correspondientes al mAb01-9933 en complejo con el Factor IXa con inhibición de EGR-CK humano sin dominio de Gla (tipo salvaje).

Recopilación de datos de difracción

El cristal se protegió criogénicamente mediante la adición de 1,5 µL de precipitante con adición de 20 % de etilenglicol a la gota de cristalización antes de un enfriamiento rápido en nitrógeno líquido. Los datos de difracción se recolectaron a 100K en la línea de haces X10SA de Swiss Light Source (longitud de onda: 1,00 Å) mediante el uso de un detector de píxeles Pilatus3 6M de Dectris. La autoindexación, la integración y el escalamiento de los datos se realizaron con programas del paquete XDS (las estadísticas de datos de difracción se resumen en la Tabla 7a).

Determinación y refinamiento de la estructura

La unidad asimétrica contiene un complejo Fab:FIXa según el criterio del análisis del coeficiente de Matthews. La estructura se determinó mediante el remplazo molecular mediante el uso de Phaser según lo implementado en el conjunto de programas Phenix utilizando una estructura de un complejo Fab:FIXa predeterminado como modelo de búsqueda. La secuencia de aminoácidos correcta se construyó mediante el uso de COOT y, posteriormente, la estructura se refinó mediante etapas de refinamiento de Phenix y reconstrucción manual en COOT. Las estadísticas de refinamiento se encuentran en la Tabla 7a.

Tabla 7a: Estadísticas de recopilación y refinamiento de datos

| | |
|---|---|
| **Longitud de onda (Å)** | 1,00 |
| **Intervalo de resolución (Å)** | 48,51 - 3,105 (3,216 - 3,105) |
| **Grupo espacial** | P $4_1$22 |
| **Celda unitaria (Å, grados)** | 97,03 97,03 254,51 90 90 90 |
| **Reflexiones totales** | 295893 (28675) |

| | |
|---|---|
| **Reflejos particulares** | 22811 (2201) |
| **Multiplicidad** | 13,0 (13,0) |
| **Integridad (%)** | 99,80 (99,19) |
| **Media I/sigma(I)** | 4,30 (0,95) |
| **Factor B de Wilson ($Å^2$)** | 50,79 |
| **Fusión R** | 0,692 (2,568) |
| **Medición R** | 0,7205 (2,672) |
| **R-pim** | 0,1985 (0,7295) |
| **CC1/2** | 0,957 (0,476) |
| **CC*** | 0,989 (0,803) |
| **Reflejos utilizados en el refinamiento** | 22786 (2193) |
| **Reflejos utilizados para R-libre** | 548 (53) |
| **R-trabajo** | 0,2240 (0,3283) |
| **R-libre** | 0,2794 (0,3814) |
| **CC(trabajo)** | 0,940 (0,725) |
| **CC(libre)** | 0,928 (0,614) |
| **Cantidad de átomos que no son de hidrógeno** | 5690 |
| **macromoléculas** | 5595 |
| **ligandos** | 95 |
| **Residuos de proteínas** | 726 |
| **RMS(enlaces) (Å)** | 0,012 |
| **RMS(ángulos) (grados)** | 1,70 |
| **Ramachandran favorecido (%)** | 97,21 |
| **Ramachandran permitido (%)** | 2,65 |

| | |
|---|---|
| **Valores atípicos de Ramachandran (%)** | 0,14 |
| **Valores atípicos de rotámero (%)** | 0,16 |
| **Puntaje de choque** | 3,58 |
| **Factor B promedio (Å$^2$)** | 43,84 |
| **Macromoléculas** | 43,53 |
| **Ligandos** | 61,76 |

Las estadísticas para la cubierta de mayor resolución se muestran entre paréntesis.

Determinación del epítopo del mAb01-9985

El epítopo del mAb01-9985, definido como residuos de FIX(a) caracterizados por tener un átomo pesado (es decir, un átomo que no es de hidrógeno) dentro de una distancia de 3,5 Å a partir de un átomo pesado en el Fab, comprende los siguientes residuos L337, R338, S339, T340 y K341, de acuerdo con la SEQ ID NO:1.

Determinación del parátopo del mAb01-9985

El parátopo para el mAb01-9985 definido como residuos Fab caracterizados por tener un átomo pesado (es decir, un átomo que no es de hidrógeno) dentro de una distancia de 3,5 Å con respecto a un átomo pesado en el FIXa, comprende los residuos (numeración consecutiva): H30, **D31**, **W53**, **S102**, **S104**, **Y106** y **N107** en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:51) y los residuos **Y91** y **S92** en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:55). Los residuos en negrita se ubican en las secuencias de CDR, como se define mediante el uso de la definición de Kabat, mientras que el residuo de parátopo restante H30 (en el dominio variable de cadena pesada) es un residuo de marco.

**Ejemplo 9: Cristalización y asignación en epítopos/parátopos de anticuerpos**

**anti-FX mediante cristalografía de rayos X**

**Cristalización y asignación en epítopos/parátopos del anticuerpo anti-FXa mAb01-8174**

Cristalización

El fragmento Fab correspondiente al mAb01-8174 se mezcló en una relación molar 1:1 con expresión bacteriana sin dominio de Gla (tipo salvaje) del Factor Xa con inhibición de EGR-CK humano, lote n.º hGDFXAEGR_026 (adquirido a través de Cambridge ProteinWorks) y los cristales del complejo Fab/FXa se cultivaron mediante el uso de la técnica de difusión de vapor con gotas sentadas a 18 °C. Se mezcló una solución de proteína de 150 nl de complejo 4,7 mg/ml en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 50 mM, y $CaCl_2$ 2,5 mM con 50 nl de acetato de sodio 0,2 M, cacodilato de sodio 0,1 M, pH 6,5, PEG 8000 18 % (p/v) como precipitante y se incubó sobre 60 µL de precipitante.

Recopilación de datos de difracción

El cristal se protegió criogénicamente mediante la adición de 1 µL de precipitante y etilenglicol al 20 % a la gota de cristalización antes del enfriamiento rápido en nitrógeno líquido. Los datos de difracción se recopilaron a 100K en la línea de haces X06DA de Swiss Light Source (longitud de onda: 1,00 Å) mediante el uso de un detector de píxeles Pilatus2M de Dectris. La autoindexación, la integración y el escalamiento de los datos se realizaron con programas del paquete XDS (las estadísticas de datos de difracción se resumen en la Tabla 8).

Determinación y refinamiento de la estructura

La unidad asimétrica contiene dos complejos Fab:FXa según se determinó a partir del análisis del coeficiente de Matthews. La estructura se determinó mediante reemplazo molecular con Molrep según lo implementado en el paquete de programas CCP4

mediante el uso de estructuras de complejos Fab:FXa predeterminados como modelos de búsqueda. La secuencia de aminoácidos correcta para el Fab se construyó mediante el uso de COOT y, posteriormente, la estructura se refinó mediante el uso de etapas de refinamiento de Phenix y reconstrucción manual en COOT. Las estadísticas de refinamiento se encuentran en la Tabla 8.

Tabla 8: Estadísticas de recopilación y refinamiento de datos

| | |
|---|---|
| **Longitud de onda (Å)** | 1,000 |
| **Intervalo de resolución (Å)** | 44,12 - 2,6 (2,693 - 2,6) |
| **Grupo espacial** | $P2_1$ |
| **Celda unitaria (Å, grados)** | 63,13 105,25 145,78 90 89,995 90 |
| **Reflexiones totales** | 302807 (30703) |
| **Reflejos particulares** | 58767 (5896) |
| **Multiplicidad** | 5,2 (5,2) |
| **Integridad (%)** | 99,90 (99,97) |
| **Media I/sigma(I)** | 12,31 (1,56) |
| **Factor B de Wilson ($Å^2$)** | 50,13 |
| **Fusión R** | 0,1209 (1,024) |
| **Medición R** | 0,1346 (1,138) |
| **R-pim** | 0,05869 (0,4933) |
| **CC1/2** | 0,996 (0,523) |
| **CC*** | 0,999 (0,829) |
| **Reflejos utilizados en el refinamiento** | 58761 (5896) |
| **Reflejos utilizados para R-libre** | 1999 (202) |
| **R-trabajo** | 0,2033 (0,3027) |

| | |
|---|---|
| **R-libre** | 0,2623 (0,3140) |
| **CC(trabajo)** | 0,857 (0,463) |
| **CC(libre)** | 0,788 (0,347) |
| **Cantidad de átomos que no son de hidrógeno** | 11641 |
| **macromoléculas** | 11145 |
| **ligandos** | 52 |
| **solvente** | 444 |
| **Residuos de proteínas** | 1447 |
| **RMS(enlaces)** | 0,011 |
| **RMS(ángulos)** | 1,70 |
| **Ramachandran favorecido (%)** | 95,74 |
| **Ramachandran permitido (%)** | 3,70 |
| **Valores atípicos de Ramachandran (%)** | 0,56 |
| **Valores atípicos de rotámero (%)** | 0,32 |
| **Puntaje de choque** | 22,55 |
| **Factor B promedio** | 46,64 |
| **macromoléculas** | 46,94 |
| **ligandos** | 46,66 |
| **solvente** | 39,14 |
| **Refinamiento doble** | h,-k,-l |

Las estadísticas para la cubierta de mayor resolución se muestran entre paréntesis.

Determinación del epítopo del mAb01-8174

El epítopo del mAb01-8174, definido como residuos de FXa caracterizados por tener un átomo pesado (es decir, un átomo que no es de hidrógeno) dentro de una distancia

de 3,5 Å con respecto a un átomo pesado en el Fab en uno o ambos de los complejos en la unidad asimétrica, comprende los siguientes residuos: E103, Q104, V108, R113, T116, L117, D119, I125, T127, E228, F229, Y230, E266, R287, P291, I292, P304, L419, K420, D423, R424, M426, K427 y T428 de acuerdo con la SEQ ID NO:2.

Determinación del parátopo del mAb01-8174

El parátopo para el mAb01-8174 definido como residuos Fab caracterizados por tener un átomo pesado (es decir, un átomo que no es de hidrógeno) dentro de una distancia de 3,5 Å con respecto a un átomo pesado en el FXa en uno o ambos de los complejos en la unidad asimétrica, comprende los residuos (numeración consecutiva): K23, S25, G26, Y27, F29, **W33**, **D52**, **S54**, **D55**, **F57**, S77, **H100**, **Y101**, **Y102**, **N103**, **S104** en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:467) y los residuos **V29**, **S30**, **S31**, **Y33**, Y50, **Q52**, **S54**, **R55**, **R57** y **D94** en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:471).

Los residuos en negrita se ubican en las secuencias de CDR, como se define mediante el uso de la definición de Kabat, mientras que los residuos paratópicos restantes K23, S25, G26, Y27, F29 y S77 (en el dominio variable de cadena pesada) y Y50 (en el dominio variable de cadena ligera) son residuos de marco.

**Cristalización y asignación en epítopos/parátopos del anticuerpo anti-FXa mAb01-9772**

El fragmento Fab correspondiente al mAb01-9772 se mezcló en una relación molar 1:1 con expresión bacteriana sin dominio de Gla (tipo salvaje) del Factor Xa con inhibición de EGR-CK humano, lote n.º hGDFXAEGR_026 (adquirido a través de Cambridge ProteinWorks) y los cristales del complejo Fab/FXa se cultivaron mediante el uso de la

técnica de difusión de vapor con gotas sentadas a 18 °C. Se mezcló una solución de proteína de 150 nL de complejo 3,7 mg/mL en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 50 mM, y $CaCl_2$ 2,5 mM con 50 nL de formiato de sodio 0,2 M, PEG 3350 20 % (p/v) como precipitante y se incubó sobre 60 µL de precipitante.

Recopilación de datos de difracción

El cristal se protegió criogénicamente mediante la adición de 1 µL de precipitante con adición de 20 % de etilenglicol a la gota de cristalización antes del enfriamiento rápido en nitrógeno líquido. Los datos de difracción se recopilaron a 100K en la línea de haces X06DA de Swiss Light Source (longitud de onda: 1,00 Å) mediante el uso de un detector de píxeles Pilatus2M de Dectris. La autoindexación, la integración y el escalamiento de los datos se realizaron con programas del paquete XDS (las estadísticas de datos de difracción se resumen en la Tabla 9).

Determinación y refinamiento de la estructura

La unidad asimétrica contiene dos complejos Fab:FXa según se determinó a partir del análisis del coeficiente de Matthews. La estructura se determinó mediante reemplazo molecular con Molrep según lo implementado en el paquete de programas CCP4 mediante el uso de estructuras de complejos Fab:FXa predeterminados como modelos de búsqueda. La secuencia de aminoácidos correcta para el Fab se construyó mediante el uso de COOT y, posteriormente, la estructura se refinó mediante el uso de etapas de refinamiento de Phenix y reconstrucción manual en COOT. Las estadísticas de refinamiento se encuentran en la Tabla 9.

Tabla 9: Estadísticas de recopilación y refinamiento de datos

| | |
|---|---|
| **Longitud de onda (Å)** | 1,000 |
| **Intervalo de resolución** | 48,33 - 3,15 (3,263 - 3,15) |
| **Grupo espacial** | P $2_1$ |
| **Celda unitaria (Å, grados)** | 62,34 104,72 144,98 90 90,048 90 |
| **Reflexiones totales** | 102910 (10275) |
| **Reflejos particulares** | 31847 (3182) |
| **Multiplicidad** | 3,2 (3,2) |
| **Integridad (%)** | 98,16 (98,45) |
| **Media I/sigma(I)** | 8,51 (1,45) |
| **Factor B de Wilson (Å$^2$)** | 74,36 |
| **Fusión R** | 0,126 (0,7224) |
| **Medición R** | 0,1512 (0,8628) |
| **R-pim** | 0,08262 (0,4665) |
| **CC1/2** | 0,994 (0,571) |
| **CC*** | 0,998 (0,853) |
| **Reflejos utilizados en el refinamiento** | 31824 (3182) |
| **Reflejos utilizados para R-libre** | 1083 (113) |
| **R-trabajo** | 0,2163 (0,2810) |
| **R-libre** | 0,2929 (0,2997) |
| **CC(trabajo)** | 0,849 (0,374) |
| **CC(libre)** | 0,736 (0,325) |
| **Cantidad de átomos que no son de hidrógeno** | 11190 |
| **macromoléculas** | 11138 |

| | |
|---|---|
| **ligandos** | 52 |
| **Residuos de proteínas** | 1446 |
| **RMS(enlaces)** | 0,013 |
| **RMS(ángulos)** | 1,98 |
| **Ramachandran favorecido (%)** | 95,03 |
| **Ramachandran permitido (%)** | 4,20 |
| **Valores atípicos de Ramachandran (%)** | 0,77 |
| **Valores atípicos de rotámero (%)** | 0,00 |
| **Puntaje de choque** | 26,08 |
| **Factor B promedio (Å$^2$)** | 73,74 |
| **macromoléculas** | 73,78 |
| **ligandos** | 65,77 |
| **Refinamiento doble** | h,-k,-l |

Las estadísticas para la cubierta de mayor resolución se muestran entre paréntesis.

Determinación del epítopo del mAb01-9772

El epítopo del mAb01-9772, definido como residuos de FXa caracterizados por tener un átomo pesado (es decir, un átomo que no es de hidrógeno) dentro de una distancia de 3,5 Å con respecto a un átomo pesado en el Fab en uno o ambos de los complejos en la unidad asimétrica, comprende los siguientes residuos: E103, Q104, V108, R113, T116, L117, A118, D119, I125, T127, S227, E228, Y230, R287, I292, L303, P304, L419, K420, D423, R424, M426, K427 y T428 de acuerdo con la SEQ ID NO:2.

Determinación del parátopo del mAb01-9772

El parátopo para el mAb01-9772 definido como residuos Fab caracterizados por tener un átomo pesado (es decir, un átomo que no es de hidrógeno) dentro de una distancia de 3,5 Å con respecto a un átomo pesado en el FXa en uno o ambos de los complejos en la unidad asimétrica, comprende los residuos (numeración consecutiva): K23, G24, S25, G26, Y27, **W33**, **D52**, **S54**, **D55**, **Y57**, S77, **L99**, **H100**, **Y101**, **Y102**, **N103** y **S104** en el dominio variable de cadena pesada (SEQ ID NO:483) y los residuos **S30**, **S31**, **Y33**, Y50, **Q52**, **S54**, **R55**, **R57**, **Y92** y **D94** en el dominio variable de cadena ligera (SEQ ID NO:487).

Los residuos en negrita se ubican en las secuencias de CDR, como se define mediante el uso de la definición de Kabat, mientras que los residuos paratópicos restantes K23, G24, S25, G26, Y27 y S77 (en el dominio variable de cadena pesada) e Y50 (en el dominio variable de cadena ligera) son residuos de marco.

**Ejemplo 10: Identificación de residuos de puntos calientes en FIX**

Para determinar los residuos fundamentales para la interacción (denominados «puntos calientes») entre el mAb01-9985 y mAb01-9994 anti-FIX/FIXa y el FIX, se seleccionó un conjunto de variantes de FIX en función de la estructura Fab/FIXa del fragmento Fab del mAb01-9994 y FIXa. Como se detallará a continuación, las variantes de FIX seleccionadas se expresaron transitoriamente en células de mamíferos, se purificaron y se caracterizaron con respecto a su unión a variantes monovalentes de mAb01-9994 y mAb01-9985 mediante el uso de resonancia de plasmones superficiales (SPR).

*Generación de mutantes de FIX*

Un plásmido de ADN, adecuado para la expresión transitoria en mamíferos, se construyó con un casete de expresión que codifica los residuos de aminoácidos 1-461 del FIX humano (uniprot P00740, excepto por una mutación T194A de acuerdo con la numeración UNIPROT, correspondiente a T148A de la SEQ ID NO:1) seguidos directamente por seis histidinas (6×His-tag, para la purificación por afinidad). La cadena de proteína FIX secretada y madura producida mediante el uso de esta construcción es idéntica a la forma alélica A148 del FIX humano (Anson *et al.* EMBO J. 1984 3:1053-1060, McGraw *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA. 1985 82:2847-2851) excepto por la adición de la etiqueta His del extremo C.

Mediante el uso del sistema como plantilla, se introdujeron mutaciones seleccionadas por PCR. Para cada mutación de un solo punto enumerada en la Tabla 10, se diseñó un cebador directo que contenía el cambio de aminoácido deseado y un cebador inverso sin mutaciones de aminoácidos. Estos cebadores se usaron en una reacción de PCR estándar con el vector descrito anteriormente como plantilla para amplificar toda la secuencia del vector. La clonación sin ligadura se usó para unir los extremos del fragmento de ADN amplificado resultante en un plásmido de expresión circular

mediante el uso de secuencias superpuestas introducidas por los cebadores directos e inversos.

Los plásmidos circularizados se transformaron en células de *E. coli*, se cultivaron en placas de agar de carácter selectivo para formar colonias, y las colonias se usaron para iniciar cultivos líquidos de *E. coli*. Después del desarrollo durante la noche de los cultivos de *E. coli*, se realizaron preparaciones de plásmidos y se identificaron los mutantes mediante secuenciación del ADN.

La producción de proteínas recombinantes se realizó mediante la transfección de células expi293F que crecen en cultivo en suspensión en medio Expi293 Expression™ (ThermoFisher Scientific, cat n.º A1435101) mediante el uso del kit de transfección ExpiFectamine™ 293 (ThermoFisher Scientific, cat n.º A14525) y ADN de plásmido que codifica cada una de las variantes deseadas, así como también FIX de tipo salvaje (correspondiente a la SEQ ID NO:1 con etiqueta His del extremo C). La vitamina K se añadió hasta una concentración final de 5 mg/ml al momento de la transfección. Los potenciadores de transfección 1 y 2 del kit de transfección ExpiFectamine™ 293 se agregaron el día después de la transfección. Los cultivos celulares se cosecharon 5 días después de la transfección mediante centrifugación.

La etiqueta His del extremo C en cada variante de FIX se usó para la purificación de proteínas por lotes en una configuración robótica de múltiples pocillos. En resumen, los sobrenadantes de cultivo celular recolectados se ajustaron a las condiciones de unión, se mezclaron con resina de purificación por afinidad Ni Sepharose 6 Fast Flow (GE Healthcare, de cat. n.º 17-5318-02, 50 µL de resina sedimentada/ml de medio de cultivo celular) y se incubaron mientras se agitaban durante 20 minutos. Las mezclas de resina/sobrenadante se transfirieron después a una placa de filtro y el líquido se aspira a través de la placa de filtro mediante la aplicación de vacío. La resina restante en la placa de filtro se lavó tres veces antes de la elución en un amortiguador de

imidazol alto.

La determinación de la concentración de las soluciones de proteínas purificadas se realizó mediante ELISA, mediante el uso de un anticuerpo anti-FIX para la detección y FIX de tipo salvaje recombinante de alta pureza para curvas estándares.

Las variantes de FIX se caracterizaron con respecto a su unión a mAb01-9994 y mAb01-9985 mediante el uso de resonancia de plasmones superficiales (SPR) mediante la captura de la variante de FIX a través de la etiqueta His del extremo C. Para evitar efectos de avidez, es decir, garantizar una interacción 1:1, se usaron variantes de un solo brazo (OA) de mAb01-9994 y mAb01-9985 (preparadas como se describió en el Ejemplo 5) como analitos.

Los análisis de SPR se realizaron en instrumentos Biacore T200 (Biacore AB, Upsala, Suecia). Para los experimentos con el instrumento T200 se aplicaron las siguientes condiciones: las mediciones se realizaron a una temperatura de 25 °C. El anticuerpo anti-His a 25 µg/ml (R&D Systems, catálogo n.º MAB050) se inmovilizó en un chip sensor CM5 mediante el uso de química de acoplamiento de amina estándar. Las variantes anti-FIX a 25 nM se inyectaron a una velocidad de flujo de 10 µL/min durante 1 min y se capturaron a través de su etiqueta His mediante el anticuerpo anti-His inmovilizado. Posteriormente, se inyectaron 20 µM (con una dilución de 2,5 veces) de mAb01-9994 de OA y mAb01-9985 de OA a una velocidad de flujo de 50 µL/min durante 3 min para permitir la unión a la variante de FIX capturada seguida por una inyección de agente de amortiguación de 3 min que permite la disociación de los anticuerpos monovalentes anti-FIX. El agente de amortiguación usado fue Tris 20 mM, NaCl 150 mM, $CaCl_2$ 5 mM, Tween-20 al 0,05 %, BSA 10 mg/mL, pH 7,4. Esto también se usó para la dilución de muestras de anticuerpo anti-FIX y FIX. La regeneración del chip se logró mediante el uso de glicina 10 mM, pH 2,0. Los datos de unión se analizaron de acuerdo con un modelo 1:1 mediante el uso de BiaEvaluation 4,1

suministrado por el fabricante (Biacore AB, Upsala, Suecia).

Los datos de unión se informan como el % de unión del anticuerpo a la variante de FIX con relación a la unión del anticuerpo a FIX de tipo salvaje calculado de acuerdo con la fórmula:

*Unión (%) = 100 % × [($R_{máx\_Ab,FIX\_var}$)/($R_{máx\_FIXvar}$)] / [($R_{máx\_Ab,FIX\_wt}$)/($R_{máx\_FIXwt}$)]*

donde $R_{máx\_FIXvar}$ y $R_{máx\_FIXwt}$ representan el nivel de captura (RU) de variante de FIX y FIX de tipo salvaje, respectivamente, y donde $R_{máx\_Ab,FIX\_var}$ y $R_{máx\_Ab,FIX\_wt}$ representan Rmáx (RU) del anticuerpo 20 µM con respecto a variante de FIX y FIX de tipo salvaje capturados, respectivamente. Los resultados se muestran en las Tablas 10 y 11.

Tabla 10: Resultados del análisis de SPR (mAb01-9994)

Resultados del análisis de puntos calientes de la variante OA del mAb01-9994

| **N.º de residuo** | **Variante de FIX** | **Unión (%)** |
|---|---|---|
| 301 | K301A | 89 |
| 332 | D332S | 41 |
| 332 | D332A | 41 |
| 333 | R333A | 55 |
| 334 | A334 L | 38 |
| 335 | T335A | 43 |
| 337 | L337A | 38 |
| **338** | **R338A** | **0** |
| 339 | S339L | 46 |
| **340** | **T340A** | **16** |
| **341** | **K341E** | **3** |

| | | |
|---|---|---|
| **341** | **K341A** | **18** |
| 343 | T343I | 62 |
| 343 | T343A | 58 |
| 346 | N346Q | 101 |
| 346 | N346A | 92 |
| NA | WT | 100 |

Tabla 11: Resultados del análisis de SPR (mAb01-9985)

Resultados del análisis de puntos calientes de la variante OA del mAb01-9985

| **N.º de residuo** | **Variante de FIX** | **Unión (%)** |
|---|---|---|
| 301 | K301A | 94 |
| 332 | D332S | 59 |
| 332 | D332A | 59 |
| 333 | R333A | 73 |
| 334 | A334 L | 60 |
| 335 | T335A | 64 |
| 337 | L337A | 61 |
| **338** | **R338A** | **8** |
| 339 | S339L | 66 |
| **340** | **T340A** | **29** |
| **341** | **K341E** | **10** |
| **341** | **K341A** | **30** |
| 343 | T343I | 84 |
| 343 | T343A | 86 |

| | | |
|---|---|---|
| 346 | N346Q | 93 |
| 346 | N346A | 100 |
| NA | WT | 100 |

*Residuos de puntos calientes para mAb01-9994 y mAb01-9985*

Los residuos de puntos calientes para el mAb01-9994 y mAb01-9985 se definen como posiciones que son sustituciones del residuo de tipo salvaje con alanina, lo que reduce la unión del anticuerpo al 30 % o menos en relación con la unión del anticuerpo a FIX de tipo salvaje.

Residuos de puntos calientes para el mAb01-9994:

**R338, T340 y K341**

Residuos de puntos calientes para el mAb01-9985:

**R338, T340 y K341**

Tanto para el mAb01-9994 como para el mAb01-9985, el residuo que más contribuye a la unión es **R338**; la sustitución de R338 con alanina (R338A) en el FIX mostró el mayor impacto en la unión de anticuerpos, que se redujo en gran medida a la ausencia de unión observable y al 8 % para el mAb01-9994 y el mAb01-9985, respectivamente, en relación con la unión de anticuerpos al FIX de tipo salvaje.

**Ejemplo 11: Identificación de residuos de puntos calientes en el FX**

Los datos proporcionados en el presente ejemplo determinan los residuos epitópicos de puntos calientes en el FX para el mAb01-8174. Las variantes de FX usadas fueron variantes de alanina de un solo sitio (excepto por la posición 118, que es alanina en el tipo salvaje, donde se introdujo una sustitución de alanina por serina) de desGla-

desEGF1-FX, correspondiente a los residuos 86-448 de la SEQ ID NO:2, con una etiqueta His del extremo N (HHHHHH) (SEQ ID NO:1200), para la purificación por afinidad) unida a través de un enlazador GS corto (GGGGSGGGGS) (SEQ ID NO:1201). Las variantes de FX evaluadas se enumeran en la Tabla 12.

Tabla 12: Lista de mutantes desGla-desEGF1-FX generados

| Posición[1)] | Variante | Dominio[2)] |
|---|---|---|
| 101 | H101A | EGF2 |
| 103 | E103A | EGF2 |
| 113 | R113A | EGF2 |
| 116 | T116A | EGF2 |
| 118 | A118S | EGF2 |
| 127 | T127A | EGF2 |
| 227 | S227A | PD |
| 228 | E228A | PD |
| 229 | F229A | PD |
| 230 | Y230A | PD |
| 266 | E266A | PD |
| 287 | R287A | PD |
| 305 | E305A | PD |
| 419 | L419A | PD |
| 420 | K420A | PD |
| 423 | D423A | PD |
| 424 | R424A | PD |
| 427 | K427A | PD |

| | | |
|---|---|---|
| 428 | T428A | PD |

1) De acuerdo con la SEQ ID NO:2

2) EGF2 y PD hacen referencia a los dominios tipo factor de crecimiento epidérmico segundo y de proteasa, respectivamente.

El desGla-desEGF1-FX de tipo salvaje y las variantes enumeradas en la Tabla 12 se expresaron en el sistema HEK293 y se purificaron mediante cromatografía de afinidad. La identificación de residuos epitópicos de puntos calientes se realizó mediante el uso de un instrumento Biacore 4000 a 25 °C. El desGla-desEGF1-FX de tipo salvaje y las variantes se inmovilizaron en un chip de sensor CM5 de la serie S (GE Healthcare, catálogo n.º BR100530) mediante el uso de química de acoplamiento de amina estándar. Se inyectaron 10 µM (con diluciones en serie de 2 veces) de la variante de un solo brazo del mAb01-8174 a una velocidad de flujo de 10 µL/min durante 300 seg para permitir la unión al desGla-desEGF1-FX de tipo salvaje inmovilizado y variantes, tras lo cual siguió una inyección de agente de amortiguación durante 600 seg para permitir la disociación del anticuerpo monovalente. El agente de amortiguación de ejecución (también utilizado para diluir el anticuerpo monovalente y las variantes de desGLA-desEGF1-hFX) contenía HEPES 10 mM, NaCl 150 mM, BSA 1 mg/ml y $CaCl_2$ 5 mM (pH 7,4). No se usó agente de amortiguación de regeneración porque se observó una disociación casi completa del anticuerpo con respecto al chip de sensor durante la etapa de disociación de 600 segundos. Los datos de unión se analizaron de acuerdo con el modelo 1:1 y la afinidad (es decir, constante de equilibrio de disociación) para cada unión derivó del ajuste en estado estacionario de las curvas de unión en el Software de evaluación Biacore 4000 1,0 suministrado por GE Healthcare. Los datos de unión se informan como proporción de afinidad de todas las variantes de FX para el anticuerpo con referencia a la del FX de tipo salvaje. Las afinidades relativas medidas para las variantes de FX se muestran en la tabla 13.

Tabla 13: Afinidades relativas ($K_D$(variante)/$K_D$(tipo salvaje)) para la unión de mAb01-8174 de un solo brazo a variantes de FX

| **Variante** | **Afinidad relativa** |
|---|---|
| Tipo salvaje | 1,0 |
| H101A | 3,6 |
| E103A | 3,5 |
| R113A | 2,3 |
| T116A | 0,55 |
| A118S | 1,5 |
| T127A | 0,85 |
| S227A | 2,8 |
| E228A | 0,85 |
| F229A | 0,95 |
| Y230A | Sin unión |
| E266A | 0,65 |
| R287A | > 5 |
| E305A | 2,1 |
| L419A | 4,5 |
| K420A | > 5 |
| D423A | Sin unión |
| R424A | Sin unión |
| K427A | Sin unión |
| T428A | 1,0 |

"Sin unión" significa que la unión era demasiado débil para ser detectada

Residuos de puntos calientes para el mAb01-8174

Como se muestra en la Tabla 13, las sustituciones de alanina en las posiciones 230, 423, 424 y 427 en el FX anularon completamente la unión al mAb01-8174 de un solo brazo. Por lo tanto, los residuos de puntos calientes en el FX para la unión al mAb01-8174 son:

**Y230, D423, R424 y K427**

**Ejemplo 12: Actividad de anticuerpos monovalentes anti-FIX/FIXa en un ensayo de generación de FXa**

Para evitar cualquier posible efecto de avidez que surja como consecuencia de la bivalencia del formato de anticuerpo de IgG convencional, la actividad de estimulación de los anticuerpos anti-FIX(a) en la actividad enzimática del FIXa hacia el FX se determinó después de volver a formatear en un formato de anticuerpo monovalente de un solo brazo (OA) (véase el Ejemplo 5). Los anticuerpos analizados se enumerarán en la Tabla 14 a continuación. Las versiones monovalentes de OA de los anticuerpos anti-FIXa 224F3 y ACE910 se incluyeron para la comparación.

La actividad estimuladora de los anticuerpos de OA se midió en agente de amortiguación de ensayo (HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, $CaCl_2$, PEG8000 0,1 % (p/v), pH 7,3 + BSA 1 mg/mL) en concentraciones fijas de fosfatidil serina (PS):fosfatidil colina (PC), vesículas de fosfolípidos (concentración final de 500 µM; Haematologic Technologies Inc., EUA) y FIXa derivado de plasma (concentraciones finales de 0,04, 0,1, 0,17, 0,2, 0,3, 0,5 o 1 nM; Haematologic Technologies Inc, EUA). La concentración de FIXa se eligió para garantizar que menos del 15 % del sustrato de FX se convirtiera en FXa. Después de la preincubación en presencia del anticuerpo monovalente de OA (concentraciones finales enumeradas en la Tabla 14), se añadió FX derivado de plasma 100 nM (Haematologic Technologies Inc, EUA) para

proporcionar un volumen de reacción final de 50 µL, y se permitió la activación durante 20 min a temperatura ambiente. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de 25 µL de agente de amortiguación de inactivación (HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, EDTA 60 mM, PEG8000 al 0,1 %, pH 7,3 + BSA 1 mg/mL) y la cantidad de FXa generada se determinó mediante la adición extra de 25 µL de sustrato cromogénico 2 mM S-2765 (Chromogenix, Suecia) y la medición de la conversión de sustrato cromogénico mediante la medición de la absorbancia a 405 nm (ΔOD/min) en un lector de microplacas. La actividad medida se corrigió en cuanto a la actividad de fondo mediante la sustracción de la señal medida en el mismo ensayo, pero con el FIXa y el anticuerpo reemplazado por agente de amortiguación de ensayo, y luego se normalizó de acuerdo con la concentración de FIXa presente en el ensayo ($[FIXa]_{total}$). Al dividir este número por la velocidad de generación de FXa normalizada de manera similar en ausencia de anticuerpo ($A_{FIXa,norm}$), se calculó un índice de estimulación de anticuerpos que proporciona la estimulación en veces de la actividad del FIXa por parte del anticuerpo en la concentración usada. Debido a la velocidad lenta de generación de FXa por parte del FIXa libre, las reacciones de activación en ausencia de anticuerpo se llevaron a cabo como se describió anteriormente pero con 5, 10 o 20 nM de FIXa presente. A las actividades medidas luego se les restó el fondo y se normalizaron de acuerdo con la concentración de FIXa en el ensayo. Para el cálculo del índice de estimulación, se usó el promedio de las tres actividades normalizadas de FIXa libre.

Determinación del índice de estimulación

En resumen, el cálculo del índice de estimulación puede describirse de la siguiente manera:

$$\text{Índice de estimulación} = ((A_{FIXa+OA} - A_{bckg}) / [FIXa]_{total}) / A_{FIXa,norm}$$

donde $A_{FIXa+OA}$ es la actividad medida en presencia de anticuerpo de OA, $A_{bckg}$ es la actividad de fondo medida en ausencia de FIXa y el anticuerpo de OA, $[FIXa]_{total}$ es la concentración de FIXa en el ensayo, y $A_{FIXa,norm}$ es la actividad normalizada promedio del FIXa libre.

Determinación de la saturación de FIXa

La fracción de FIXa saturada con anticuerpo de OA en el ensayo se determina mediante las concentraciones de FIXa y anticuerpo de OA, y la constante de disociación de equilibrio *($K_d$)* que rige su interacción. Este último puede medirse mediante técnicas conocidas en la técnica, tales como calorimetría de titulación isotérmica (ITC).

Dado que el índice de estimulación aumentará a medida que la concentración del anticuerpo de OA aumenta hasta que se alcance la saturación de FIXa, se debe elegir la concentración del anticuerpo contra la OA en el ensayo para garantizar al menos un 80 % de saturación del FIXa en el ensayo para proporcionar una determinación adecuada del índice de estimulación con la saturación completa de FIXa.

La fracción de FIXa unida al anticuerpo de OA en equilibrio (fFIXa+OA) puede calcularse a partir de las concentraciones totales de FIXa ($[FIXa]_{total}$) y anticuerpo de OA ($[OA]_{total}$) en el ensayo y la constante de disociación en equilibrio (Kd) para su interacción mediante el uso de la ecuación de unión cuadrática como lo describen Krishnaswamy *et al.* (1992) J. Biol. Chem., 267:23696-23706 y se detalle en las Ec. 1 y 2 a continuación, donde

$[\boldsymbol{FIXa + OA}]_{\boldsymbol{assay}}$ representa la concentración calculada del complejo FIXa-

anticuerpo de OA en equilibrio en el ensayo

$\boldsymbol{f_{FIXa+OA}}$ representa la fracción calculada (en porcentaje) de FIXa, que se une al anticuerpo de OA en equilibrio en el ensayo

Ec. 1:

$$[\boldsymbol{FIXa + OA}]_{\boldsymbol{ensayo}} = \frac{([\boldsymbol{FIXa}]_{\boldsymbol{total}} + [\boldsymbol{OA}]_{\boldsymbol{total}} + \boldsymbol{K_d}) - \sqrt{([\boldsymbol{FIXa}]_{\boldsymbol{total}} + [\boldsymbol{OA}]_{\boldsymbol{total}} + \boldsymbol{K_d})^2 - \mathbf{4} \times [\boldsymbol{FIXa}]_{\boldsymbol{total}} \times [\boldsymbol{OA}]_{\boldsymbol{total}}}}{\mathbf{2}}$$

Ec. 2:

$$\boldsymbol{f_{FIXa+OA}} = \mathbf{100}\% \times \frac{[\boldsymbol{FIXa + OA}]_{\boldsymbol{ensayo}}}{[\boldsymbol{FIXa}]_{\boldsymbol{total}}}$$

El índice de estimulación para cada anticuerpo de OA se proporciona en la Tabla 14. Con una concentración de anticuerpo de OA 224F3 de 3260 nM en el ensayo y una $K_d$ para la interacción con el FIXa de 0,477 nM según lo informado por Kerschbaumer *et al.* (US7297336B2), más del 95 % del FIXa se unió al anticuerpo de OA 224F3 en el ensayo. En el caso del anticuerpo de OA ACE910, la estimulación del FIXa se determinó en ocho concentraciones de anticuerpos diferentes que permitieron la estimación del índice de estimulación con una saturación completa de FIXa mediante el uso de la ecuación de unión cuadrática como se describió anteriormente. Esto también proporcionó una constante de disociación en equilibrio ($K_d$) estimada para la interacción del ACE910 con el FIXa de 1,1 µM, lo cual concuerda con el valor de 1,52 µM informado por Kitazawa *et al.* (2017) Thromb Haemost, 117:1348-1357 y el valor de 1,97 µM determinado por la ITC en el Ejemplo 13. Para los anticuerpos restantes,

se desconocía el grado de saturación de FIXa y, por lo tanto, los índices de estimulación enumerados representan estimaciones conservadoras de la estimulación que se obtendrían a un grado de saturación de FIXa del 80 % o mayor. Para los anticuerpos evaluados, se encontró que el índice de estimulación medido era mayor que el medido para los anticuerpos de OA 224F3 y de OA ACE910.

Tabla 14: Estimulación de la actividad de FIXa mediante anticuerpos anti-FIXa monovalentes de un solo brazo (OA)

La ID de mAb anti-FIX se refiere a la ID del anticuerpo utilizado para reformatear en el formato de OA. Las columnas marcadas como 'concentración de anticuerpos de OA (nM)' e 'índice de estimulación' enumeran la concentración de anticuerpo de OA (nM) utilizada en el ensayo y la correspondiente estimulación de la actividad de FIXa medida en relación con el FIXa libre. En el caso de ACE910, se proporciona el índice de estimulación estimado con saturación completa de FIXa.

| **ID de mAb anti-FIX** | **Concentración de anticuerpo de OA (nM)** | **Índice de estimulación** |
|---|---|---|
| *ACE910* | *saturación* | *1372* |
| *224F3* | *3260* | *<10* |
| 01-9016 | 1600 | 5905 |
| 01-9373 | 1600 | 1392 |
| 01-9696 | 1600 | 5166 |
| 01-9697 | 3200 | 6539 |
| 01-9933 | 3600 | 6444 |
| 01-9978 | 3600 | 3667 |

| | | |
|---|---|---|
| 01-9985 | 2400 | 13730 |
| 01-9986 | 800 | 5822 |
| 01-9994 | 3600 | 10593 |
| 11-0047 | 800 | 2856 |
| 11-0049 | 800 | 1509 |
| 11-0107 | 800 | 3264 |
| 11-0149 | 800 | 3315 |
| 11-0160 | 800 | 4549 |
| 11-0164 | 800 | 3269 |
| 11-0173 | 1600 | 8480 |
| 11-0174 | 800 | 3690 |
| 11-0723 | 800 | 3772 |
| 11-0923 | 800 | 2823 |
| 11-0929 | 800 | 1559 |
| 11-0931 | 800 | 1882 |
| 11-0932 | 800 | 1688 |
| 11-0933 | 800 | 1614 |
| 11-0935 | 800 | 1572 |
| 11-0937 | 800 | 2684 |
| 11-0938 | 800 | 1818 |
| 11-0939 | 800 | 2011 |
| 11-0962 | 800 | 3372 |
| 11-0965 | 800 | 2857 |
| 11-1021 | 800 | 4646 |
| 11-1024 | 800 | 3654 |

| | | |
|---|---|---|
| 11-1030 | 800 | 5751 |
| 11-1033 | 800 | 5126 |
| 11-1039 | 800 | 3960 |
| 11-1042 | 800 | 4316 |
| 11-1073 | 800 | 6146 |
| 11-1076 | 800 | 3587 |
| 11-1091 | 800 | 5402 |
| 11-1094 | 800 | 4083 |
| 11-1204 | 1600 | 9099 |
| 11-1233 | 800 | 1700 |
| 11-1254 | 760 | 1890 |
| 11-1259 | 800 | 2005 |
| 11-1260 | 800 | 1757 |
| 11-1262 | 800 | 1952 |
| 11-1266 | 800 | 1696 |
| 11-1268 | 800 | 1796 |
| 11-1273 | 800 | 1540 |
| 11-1275 | 800 | 1835 |
| 11-1276 | 800 | 1739 |
| 11-1278 | 800 | 1694 |
| 11-1279 | 800 | 1562 |
| 11-1282 | 800 | 1461 |
| 11-1286 | 800 | 1816 |
| 11-1288 | 800 | 2534 |
| 11-1344 | 800 | 4662 |

| | | |
|---|---|---|
| 11-1358 | 800 | 2831 |
| 11-1360 | 800 | 1114 |
| 11-1389 | 800 | 5786 |
| 11-1495 | 1600 | 7694 |
| 11-1499 | 1600 | 9013 |
| 11-1501 | 1600 | 10277 |
| 11-1502 | 1600 | 5853 |

**Ejemplo 13: Afinidades de unión determinadas por calorimetría de titulación isotérmica (ITC)**

Las afinidades de unión para anticuerpos anti-FIX(a) y anti-FX(a) se midieron mediante calorimetría de titulación isotérmica (ITC) mediante el uso de un calorímetro PEAQ-ITC (Malvern, Reino Unido). Los experimentos se realizaron a 37 °C y pH 7,4 mediante el uso de Tris 25 mM, NaCl 150 mM, $CaCl_2$ 5 mM (Tris-agente de amortiguación). La célula de muestra (200 µL) contenía FIX, FIXa, o FX (macromolécula) y anticuerpos anti-FIX(a) y anti-FX(a) (ligando) se inyectaron mediante una jeringa (40 µL). Todas las proteínas se dializaron ampliamente en Tris-agente de amortiguación antes de las mediciones para asegurar las condiciones de amortiguación parejas. Una etapa de equilibrio térmico fue seguida por un retraso de 60 s y posteriormente una inyección inicial de 0,2 µL de anticuerpo, seguida por 12-16 inyecciones de 1,5-3 µL de anticuerpo en un intervalo de 120 s. La velocidad de agitación se mantuvo a 750 rpm, y la potencia de referencia se mantiene constante a 5-10 µcal/s. El calor asociado a cada inyección de anticuerpo se integra y grafica contra la relación molar entre ligando y macromolécula. La isoterma resultante se ajusta a un modelo de unión de un sitio

para obtener la afinidad ($K_D$), estequiometría (n) y entalpía de interacción (ΔH) mediante el uso del software proporcionado por el fabricante. Los experimentos se realizaron al menos en duplicados. Los valores de $K_D$ en unidades µM se informan en la Tabla 15.

Tabla 15: Valores de constante de disociación ($K_D$) mediante el uso de ITC

| | **$K_D$, µM** | | |
|---|---|---|---|
| | **FIX** | **FIXa** | **FX** |
| mAb01-9994 | 2,48 ± 0,23 | 1,8 ± 0,13 | NA |
| mAb01-9933 | 2,39 ± 0,33 | 1,3 ± 0,12 | NA |
| mAb01-9985 | 1,92 ± 0,18 | 1,26 ± 0,08 | NA |
| mAb01-9978 | 5,6 ± 0,93 | 3,57 ± 0,52 | NA |
| mAb01-8913 | NA | NA | 0,35 ± 0,19 |
| mAb01-8174 | NA | NA | 0,75 ± 0,66 |
| mAb01-9772 | NA | NA | 1,37 ± 0,39 |
| ACE910 | 2,77 ± 1,44 | 1,97 ± 0,42 | 2,42 ± 0,2 |

NA: No corresponde, ya que el anticuerpo se dirige a una macromolécula diferente.

**Ejemplo 14: Actividad de anticuerpos biespecíficos anti-FIX(a)/FX(a) en un ensayo de generación de FXa**

La actividad procoagulante de los anticuerpos biespecíficos anti-FIXa/FX se determinó en función de su capacidad para promover la activación del FX por parte del FIXa en presencia de una membrana fosfolipídica procoagulante. Los anticuerpos biespecíficos (BiAb) analizados se enumeran en la Tabla 16 y se incluyó ACE910 para comparación. La actividad procoagulante de cada anticuerpo biespecífico se informa como la estimulación en veces en relación con la activación del FX por parte del FIXa libre en una concentración de anticuerpo determinada. Los anticuerpos biespecíficos se analizaron en 8 concentraciones (efectuadas mediante diluciones en serie triples en agente de amortiguación de ensayo) mediante preincubación con FIXa derivado de plasma humano 35 o 125 pM (Haematologic Technologies Inc, EUA) y vesículas fosfolipídicas 500 µM de fosfatidil serina:fosfatidil colina 25:75 (Haematologic Technologies Inc., EUA) en agente de amortiguación de ensayo (HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, $CaCl_2$ 5 mM, PEG8000 0,1 % (w/v), pH 7,3 + BSA 1 mg/mL) durante 10 min. Luego se inició la activación mediante la adición de FX derivado de plasma humano (Haematologic Technologies Inc, EUA) hasta una concentración de 25 nM. Después de la activación durante 15 min a temperatura ambiente, la reacción (50 µL) se inactivó mediante la adición de 25 µL de agente de amortiguación de inactivación (HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, EDTA 60 mM, PEG8000 al 0,1 %, pH 7,3 + BSA 1 mg/mL). La cantidad de FXa generada se determinó mediante la adición de 25 µL de sustrato cromogénico S-2765 2 mM (Chromogenix, Suecia) y la medición de la conversión de sustrato cromogénico mediante medición de absorbancia a 405 nm (ΔOD/min) en un lector de microplacas. De manera similar, la activación del FX por parte del FIXa libre se determinó a una concentración de FIXa de 25 nM y un tiempo de reacción de 60 min.

La actividad medida se normalizó de acuerdo con la concentración de FIXa presente en el ensayo y el tiempo de reacción. Al dividir este número por la velocidad de generación de FXa normalizada de manera similar en ausencia de anticuerpo, se calculó la estimulación en veces por parte del anticuerpo en una concentración determinada.

En resumen, el cálculo de la estimulación con biAb puede describirse de la siguiente manera:

$$\text{Estimulación del BiAb} = (A_{FIXa+biAb} / ([FIXa]_{ensayo} \times t_{reacción})) / A_{FIXa,norm}$$

donde $A_{FIXa+biAb}$ es la actividad medida en presencia de anticuerpo biespecífico, $[FIXa]_{ensayo}$ es la concentración de FIXa en el ensayo, $t_{reacción}$ es el tiempo de reacción, y $A_{FIXa,norm}$ es la actividad normalizada del FIXa libre.

La Tabla 16 enumera la estimulación máxima determinada para cada anticuerpo biespecífico entre las 8 concentraciones de anticuerpos evaluadas, así como la concentración en la cual se observó la estimulación máxima (en veces). Para todos los anticuerpos biespecíficos analizados, se encontró que la estimulación máxima era mayor que la medida para el ACE910, que se evaluó en un intervalo de concentración de 0 a 15 300 nM.

Tabla 16: Estimulación máxima mediante anticuerpos anti-FIXa/FX biespecíficos

| ID del anticuerpo | Concentración tramo | Conc. de BiAb con estimulación | Estimulación máxima (en |
|---|---|---|---|

| BiAb | probado (nM) | máxima (nM) | veces) |
|---|---|---|---|
| *ACE910* | *14,38-31440* | *10480* | *891* |
| bimAb05-0745 | 3,65-7980 | 7980 | 21143 |
| bimAb05-3761 | 3,69-8070 | 2690 | 16332 |
| bimAb05-3769 | 3,735-8170 | 8170 | 27417 |
| bimAb05-0746 | 5,1-11150 | 3717 | 14595 |
| bimAb05-2112 | 3,575-7820 | 7820 | 30426 |
| bimAb05-2113 | 3,475-7600 | 7600 | 26321 |
| bimAb05-2114 | 3,465-7580 | 7580 | 35222 |
| bimAb05-2115 | 3,56-7790 | 7790 | 14921 |
| bimAb05-3755 | 1,93-4212 | 156 | 7573 |

**Ejemplo 15: TGT de anticuerpos biespecíficos anti-FIX(a)/FX(a) en plasma con hemofilia A (HA)**

Se realizaron pruebas de generación de trombina (TGT) en una configuración de 384 pocillos de HTP automatizada con factor tisular. En resumen, se añadieron 10 µL de anticuerpos a 30 µL de plasma con hemofilia A (HA) (George King). Luego, se añadieron 10 µL de activador TissueFactor (Thrombinoscope, #TS31,00) mezclado con fosfolípidos, tras lo cual siguió la adición de 10 µL de sustrato de trombina (FluCa, Thrombinoscope, #TS50,00) hasta un volumen de ensayo final de 60 µL. La serie de tiempo de fluorescencia se midió a temperatura ambiente en un lector de placas multietiquetas Perkin Elmer EnVision en intervalos de 1 minuto durante 2 horas. Los trombogramas se calcularon como la primera derivada uniformizada de la serie de tiempo de fluorescencia. La altura de pico se calculó como el valor máximo observado en el trombograma y se normalizó (relación de picos) con respecto a la altura del pico observada para la referencia de ACE910 en la concentración más alta (333 nM). Los resultados de la prueba para los anticuerpos biespecíficos (bimAb) se muestran en la Tabla 17. El cociente de pico (veces) es el valor máximo observado para el bimAb en el trombograma en relación con el valor para el ACE910 a 333 nM. También se enumera la concentración (nM) en la que se observa el pico.

Tabla 17: Actividad de TGT de bimAb anti-FIX/FX en relación con ACE910

| ID de bimAb | ID de mAb anti-FIX | ID de mAb anti-FX | Concentración (nM) | Relación de pico (veces) |
|---|---|---|---|---|
| bimAb05-0396 | mAb11-1495 | mAb01-8174 | 111 | 1,18 |
| bimAb05-0417 | mAb11-1501 | mAb01-8174 | 111 | 1,25 |
| bimAb05-0438 | mAb11-1502 | mAb01-8174 | 333 | 1,10 |

| ID de bimAb | ID de mAb anti-FIX | ID de mAb anti-FX | Concentración (nM) | Relación de pico (veces) |
|---|---|---|---|---|
| bimAb05-0745 | mAb01-9994 | mAb01-8174 | 111 | 1,24 |
| bimAb05-2114 | mAb01-9985 | mAb01-9772 | 333 | 1,07 |
| bimAb05-2375 | mAb01-9016 | mAb01-8174 | 111 | 1,14 |
| bimAb05-2379 | mAb01-9016 | mAb01-8913 | 666 | 1,26 |
| bimAb05-2532 | mAb01-9373 | mAb01-6723 | 333 | 1,24 |
| bimAb05-3416 | mAb01-9985 | mAb01-6723 | 111 | 1,13 |
| bimAb05-3769 | mAb01-9985 | mAb01-8174 | 111 | 1,27 |
| bimAb05-3770 | mAb01-9986 | mAb01-8174 | 333 | 1,23 |
| bimAb05-3862 | mAb01-9696 | mAb01-8174 | 333 | 1,52 |
| bimAb05-3880 | mAb11-0047 | mAb01-8174 | 333 | 1,4 |
| bimAb05-3886 | mAb11-0049 | mAb01-8174 | 333 | 1,16 |
| bimAb05-3955 | mAb11-0107 | mAb01-8174 | 333 | 1,34 |
| bimAb05-4100 | mAb11-0149 | mAb01-8174 | 333 | 1,25 |
| bimAb05-4114 | mAb11-0160 | mAb01-8174 | 333 | 1,26 |
| bimAb05-4121 | mAb11-0164 | mAb01-8174 | 333 | 1,34 |
| bimAb05-4220 | mAb11-0962 | mAb01-8174 | 333 | 1,39 |
| bimAb05-4226 | mAb11-0965 | mAb01-8174 | 333 | 1,31 |
| bimAb05-4271 | mAb11-0173 | mAb01-8174 | 111 | 1,32 |
| bimAb05-4283 | mAb11-1021 | mAb01-8174 | 333 | 1,19 |
| bimAb05-4289 | mAb11-1024 | mAb01-8174 | 333 | 1,06 |
| bimAb05-4292 | mAb11-1033 | mAb01-8174 | 111 | 1,19 |
| bimAb05-4293 | mAb11-1030 | mAb01-8174 | 111 | 1,35 |
| bimAb05-4387 | mAb11-1039 | mAb01-8174 | 333 | 1,28 |

| ID de bimAb | ID de mAb anti-FIX | ID de mAb anti-FX | Concentración (nM) | Relación de pico (veces) |
|---|---|---|---|---|
| bimAb05-4392 | mAb11-1042 | mAb01-8174 | 111 | 1,24 |
| bimAb05-4419 | mAb11-0174 | mAb01-8174 | 111 | 1,21 |
| bimAb05-4422 | mAb11-1073 | mAb01-8174 | 333 | 1,2 |
| bimAb05-4428 | mAb11-1076 | mAb01-8174 | 111 | 1,12 |
| bimAb05-4443 | mAb11-1094 | mAb01-8174 | 333 | 1,14 |
| bimAb05-4444 | mAb11-1091 | mAb01-8174 | 333 | 1,19 |
| bimAb05-4601 | mAb11-0937 | mAb01-8174 | 111 | 1,17 |
| bimAb05-4604 | mAb11-0923 | mAb01-8174 | 333 | 1,02 |
| bimAb05-4611 | mAb11-0935 | mAb01-8174 | 333 | 1,02 |
| bimAb05-4612 | mAb11-0938 | mAb01-8174 | 111 | 1,23 |
| bimAb05-4613 | mAb11-0933 | mAb01-8174 | 333 | 1,03 |
| bimAb05-4684 | mAb01-9985 | mAb11-1114 | 333 | 1,05 |
| bimAb05-4685 | mAb01-9985 | mAb11-1115 | 111 | 1,12 |
| bimAb05-4686 | mAb01-9985 | mAb11-1116 | 333 | 1,16 |
| bimAb05-4687 | mAb01-9985 | mAb11-1117 | 333 | 1,12 |
| bimAb05-4688 | mAb01-9985 | mAb11-1118 | 111 | 1,16 |
| bimAb05-4689 | mAb01-9985 | mAb11-1119 | 333 | 1,26 |
| bimAb05-4690 | mAb01-9985 | mAb11-1121 | 333 | 1,36 |
| bimAb05-4693 | mAb01-9985 | mAb11-1123 | 333 | 1,02 |
| bimAb05-4696 | mAb01-9985 | mAb11-1125 | 333 | 1,3 |
| bimAb05-4704 | mAb01-9985 | mAb11-1416 | 333 | 1,17 |
| bimAb05-4708 | mAb01-9985 | mAb11-1420 | 111 | 1,02 |
| bimAb05-4710 | mAb01-9985 | mAb11-1422 | 333 | 1,1 |

| ID de bimAb | ID de mAb anti-FIX | ID de mAb anti-FX | Concentración (nM) | Relación de pico (veces) |
|---|---|---|---|---|
| bimAb05-4756 | mAb11-1204 | mAb01-8174 | 111 | 1,20 |
| bimAb05-4788 | mAb11-1233 | mAb01-8174 | 333 | 1,13 |
| bimAb05-4884 | mAb11-1254 | mAb01-8174 | 316 | 1,16 |
| bimAb05-4895 | mAb11-1262 | mAb01-8174 | 111 | 1,28 |
| bimAb05-4896 | mAb11-1259 | mAb01-8174 | 333 | 1,13 |
| bimAb05-4898 | mAb11-1260 | mAb01-8174 | 333 | 1,17 |
| bimAb05-4903 | mAb11-1268 | mAb01-8174 | 333 | 1,1 |
| bimAb05-4906 | mAb11-1266 | mAb01-8174 | 111 | 1,38 |
| bimAb05-4910 | mAb11-1273 | mAb01-8174 | 333 | 1,12 |
| bimAb05-4914 | mAb11-1275 | mAb01-8174 | 333 | 1,16 |
| bimAb05-4915 | mAb11-1276 | mAb01-8174 | 111 | 1,23 |
| bimAb05-4919 | mAb11-1278 | mAb01-8174 | 333 | 1,17 |
| bimAb05-4920 | mAb11-1282 | mAb01-8174 | 111 | 1,22 |
| bimAb05-4921 | mAb11-1279 | mAb01-8174 | 333 | 1,14 |
| bimAb05-4924 | mAb11-1288 | mAb01-8174 | 333 | 1,22 |
| bimAb05-4927 | mAb11-1286 | mAb01-8174 | 333 | 1,22 |
| bimAb05-5092 | mAb11-1344 | mAb01-8174 | 111 | 1,23 |
| bimAb05-5095 | mAb11-0723 | mAb01-8174 | 111 | 1,31 |
| bimAb05-5204 | mAb11-1358 | mAb01-8174 | 333 | 1,5 |
| bimAb05-5205 | mAb11-1360 | mAb01-8174 | 111 | 1,38 |
| bimAb05-5240 | mAb11-1389 | mAb01-8174 | 111 | 1,29 |
| bimAb05-5340 | mAb01-9985 | mAb11-1431 | 111 | 1,28 |
| bimAb05-5341 | mAb01-9985 | mAb11-1441 | 111 | 1,05 |

| ID de bimAb | ID de mAb anti-FIX | ID de mAb anti-FX | Concentración (nM) | Relación de pico (veces) |
|---|---|---|---|---|
| bimAb05-5342 | mAb01-9985 | mAb11-1439 | 333 | 1,14 |
| bimAb05-5344 | mAb01-9985 | mAb11-1443 | 333 | 1,03 |
| bimAb05-5346 | mAb01-9985 | mAb11-1444 | 158 | 1,17 |
| bimAb05-5348 | mAb01-9985 | mAb11-1445 | 111 | 1,19 |
| bimAb05-5353 | mAb01-9985 | mAb11-1453 | 333 | 1,15 |
| bimAb05-5354 | mAb01-9985 | mAb11-1451 | 116 | 1,01 |
| bimAb05-5356 | mAb01-9985 | mAb11-1452 | 111 | 1,16 |
| bimAb05-5357 | mAb01-9985 | mAb11-1455 | 333 | 1,11 |
| bimAb05-5358 | mAb01-9985 | mAb11-1433 | 111 | 1,22 |
| bimAb05-5359 | mAb01-9985 | mAb11-1456 | 333 | 1,07 |
| bimAb05-5361 | mAb01-9985 | mAb11-1459 | 111 | 1,21 |
| bimAb05-5362 | mAb01-9985 | mAb11-1457 | 111 | 1,39 |
| bimAb05-5363 | mAb01-9985 | mAb11-1434 | 333 | 1,56 |
| bimAb05-5364 | mAb01-9985 | mAb11-1458 | 111 | 1,18 |
| bimAb05-5365 | mAb01-9985 | mAb11-1460 | 333 | 1,04 |
| bimAb05-5366 | mAb01-9985 | mAb11-1461 | 333 | 1,12 |
| bimAb05-5367 | mAb01-9985 | mAb11-1465 | 333 | 1,15 |
| bimAb05-5369 | mAb01-9985 | mAb11-1466 | 333 | 1,17 |
| bimAb05-5370 | mAb01-9985 | mAb11-1463 | 333 | 1,06 |
| bimAb05-5371 | mAb01-9985 | mAb11-1435 | 208 | 1,19 |
| bimAb05-5372 | mAb01-9985 | mAb11-1464 | 333 | 1,05 |
| bimAb05-5373 | mAb01-9985 | mAb11-1467 | 333 | 1,15 |
| bimAb05-5374 | mAb01-9985 | mAb11-1468 | 333 | 1,07 |

| ID de bimAb | ID de mAb anti-FIX | ID de mAb anti-FX | Concentración (nM) | Relación de pico (veces) |
|---|---|---|---|---|
| bimAb05-5375 | mAb01-9985 | mAb11-1472 | 308 | 1,27 |
| bimAb05-5377 | mAb01-9985 | mAb11-1473 | 111 | 1,27 |
| bimAb05-5378 | mAb01-9985 | mAb11-1470 | 333 | 1,16 |
| bimAb05-5379 | mAb01-9985 | mAb11-1436 | 111 | 1,07 |
| bimAb05-5380 | mAb01-9985 | mAb11-1471 | 333 | 1,09 |
| bimAb05-5381 | mAb01-9985 | mAb11-1474 | 333 | 1,15 |
| bimAb05-5383 | mAb01-9985 | mAb11-1477 | 111 | 1,05 |
| bimAb05-5385 | mAb01-9985 | mAb11-1478 | 333 | 1,03 |
| bimAb05-5386 | mAb01-9985 | mAb11-1476 | 333 | 1,08 |
| bimAb05-5387 | mAb01-9985 | mAb11-1479 | 333 | 1,27 |
| bimAb05-5388 | mAb01-9985 | mAb11-1480 | 111 | 1,36 |
| bimAb05-5389 | mAb01-9985 | mAb11-1483 | 111 | 1,19 |
| bimAb05-5390 | mAb01-9985 | mAb11-1437 | 133 | 1,06 |
| bimAb05-5396 | mAb01-9985 | mAb11-1487 | 111 | 1,07 |
| bimAb05-5406 | mAb01-9985 | mAb11-1494 | 333 | 1,19 |

**Ejemplo 16: Actividad de anticuerpos biespecíficos anti-FIX(a)/FX(a) en una prueba de generación de trombina (TGT) en plasma imitador rico en plaquetas y con pocas plaquetas con hemofilia A de ser humano**

La actividad procoagulante de los anticuerpos biespecíficos bimAb05-0745, bimAb05-3761, bimAb05-3769, bimAb05-0746, bimAb05-2112, bimAb05-2113 y bimAb005-2114 se determinó en función de su capacidad para promover la generación de trombina en

presencia de una membrana fosfolipídica sintética procoagulante o plaquetas de acuerdo con los principios descritos por Hemker *et al.* (Pathophysiol Haemost Thromb, 2002;32:249-253). Se incluyó ACE910 para comparación. Cada anticuerpo (compuesto de prueba) se analizó en una prueba de generación de trombina (TGT) mediante el uso de plasma con pocas plaquetas agrupado por paciente con Hemofilia A (HA) (HA-PPP) y plasma rico en plaquetas humano con inducción de HA (HA-PRP) recién preparado de donantes sanos que prestaron su consentimiento.

**Materiales y métodos:**

Preparación de plasma rico en plaquetas humanas con inducción de hemofilia A (HA-PRP)

Se obtuvo sangre de donantes sanos que prestaron su consentimiento mediante venopunción. Se recolectaron seis volúmenes de sangre en 1 volumen de ácido citrato dextrosa (ACD; citrato de sodio 85 mM, dextrosa 110 mM y ácido cítrico 62,3 mM, pH 4,9), pH final de 6,5, y se centrifugaron durante 20 min a 220 g a temperatura ambiente (TA). Se recolectó plasma rico en plaquetas (PRP) y se determinaron las concentraciones de plaquetas con un analizador de hematología Medonic CA 620 (Boule Diagnostics AB, Spånga, Suecia).

La parte de plasma que contenía glóbulos rojos se centrifugó durante otros 10 min a 600 g a TA. Se recolectó plasma con pocas plaquetas (PPP) y se usó para diluir el PRP hasta ~300 000 plaquetas/µL. Las condiciones de HA se indujeron mediante la adición de un anticuerpo anti-FVIII humano neutralizante del FVIII (antifactor VIII humano de oveja - 5 mg, Haematologic Technologies, VT, EUA) hasta una concentración final de 0,1 mg/ml y se hicieron rotar suavemente a 2 rpm durante 30 minutos a TA.

Prueba de generación de trombina

Las pruebas de generación de trombina (TGT) tanto en HA-PPP (George King Bio-Medical Inc, KS, EUA) (Exp. A) como en HA-PRP (Exp. B) se realizaron mediante trombografía automatizada calibrada estándar mediante el uso de un fluorómetro con placa de 96 pocillos (Fluoroscan Ascent FL, Thermolabsystems, Helsinki, Finlandia). Las mezclas de reacción contenían 70 µL de HA-PRP (~300 000 plaquetas/µL) o HA-PPP, 10 µL de dilución del compuesto de prueba (con dilución en HEPES 20 mM, NaCl 140 mM, pH 7 4, BSA al 2 %), 20 µL de reactivos CAT que contenían factor tisular (TF) (reactivo PRP; TF sin fosfolípidos sintéticos, PPP-reactivo BAJO; TF con fosfolípidos sintéticos, TF final 1 pM, Thrombinoscope BV, Maastricht, Países Bajos) o el calibrador de trombina (Thrombinoscope BV), y 20 µL de una mezcla que contiene el sustrato de trombina etiquetado con fluorescencia z-Gly-Gly-Arg-AMC (3 mM) y $CaCl_2$ (90 mM) (Thrombinoscope BV). La TGT se realizó hasta en ocho concentraciones del compuesto de prueba (0,3, 1,0, 3, 10, 30, 100, 300 y 900 nM, concentración en plasma final) o solo agente de amortiguación agregado (HEPES 20 mM, NaCl 140 mM, pH 7,4, BSA al 2 %) (representando el control de HA). Los intervalos de concentración se evaluaron en al menos tres experimentos independientes en HA-PPP de la misma solución madre o en sangre de cuatro donantes diferentes. Los niveles de control normales en la TGT se midieron mediante el uso de PRP humano no tratado o plasma PPP humano normal agrupado CRYOcheck™ (Precision Biologic Inc., Dartmouth, Canadá) al que se añadió solamente agente de amortiguación (HEPES 20 mM, NaCl 140 mM, pH 7,4, BSA al 2 %) solamente. Se permitió que la TGT continuara durante un total de 90 minutos y el parámetro de la TGT de altura pico de trombina (nM) se analizó mediante el software Thrombinoscope (Thrombinoscope BV).

Resultados y análisis

**Exp. A**: La Figura 2 y la Tabla 18 muestran las velocidades de generación de trombina máximas medidas para cada anticuerpo biespecífico en las concentraciones evaluadas en HA-PPP. Los datos muestran que todos los compuestos de prueba aumentan la formación de trombina máxima por encima del nivel observado en ausencia de anticuerpos, es decir, muestran actividad procoagulante. Además, los niveles de generación de trombina entre 10 y 300 nM para bimAb05-0745, bimAb05-3761, bimAb05-3769, bimAb05-0746, bimAb05-2112, bimAb05-2113 y bimAb05-2114 son más altos que los observados para el ACE910, lo que demuestra una potencia superior. Además, los niveles de generación de trombina de 300 a 900 nM de bimAb05-0745, bimAb05-3761, bimAb05-3769, bimAb05-2112 y bimAb05-2114 son más altos que los observados con ACE910 900 nM, lo que demuestra potencias y eficacias más altas de estos compuestos en comparación con el ACE910.

**Exp. B**: La Figura 3 y la Tabla 19 muestran la generación de trombina máxima medida para cada anticuerpo biespecífico en las concentraciones analizadas en HA-PRP. En estas condiciones, bimAb05-0745, bimAb05-3761, bimAb05-3769, bimAb05-0746, bimAb05-2112, bimAb05-2113 y bimAb05-2114 también muestran mejores potencias y eficacias en comparación con ACE910.

Tabla 18: Prueba de generación de trombina (TGT) en HA-PPP (Exp. A)

Prueba de generación de trombina (TGT) de los anticuerpos biespecíficos bimAb05-0745, bimAb05-3761, bimAb05-3769, bimAb05-0746, bimAb05-2112, bimAb05-2113, bimAb05-2114 y ACE910 en plasma con pocas plaquetas (PPP) con hemofilia A activado por el factor tisular humano. Media de los niveles máximos de generación de trombina ± desviación estándar medida en cada una de las concentraciones del compuesto evaluado en al menos tres experimentos independientes en HA-PPP (exp. A).

| Exp. A<br>Concentración del compuesto (nM) | Pico de trombina (media ± DE en nM) para ACE910 | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-0745 | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-3761 |
|---|---|---|---|
| 0 | 15,5 ± 7,8 | 11,6 ± 0,9 | 11,6 ± 0,9 |
| 0,3 | 11,5 ± 1,1 | 11,6 ± 1,9 | 11,4 ± 0,7 |
| 1 | 12,6 ± 0,1 | 11,8 ± 1,2 | 13,5 ± 1,6 |
| 3 | 11,2 ± 2,5 | 14,0 ± 3,6 | 13,8 ± 2,7 |
| 10 | 13,3 ± 0,0 | 25,5 ± 5,8 | 18,1 ± 3,8 |
| 30 | 15,3 ± 4,3 | 44,8 ± 5,8 | 35,7 ± 5,4 |
| 100 | 22,0 ± 4,1 | 81,4 ± 9,2 | 64,1 ± 9,2 |
| 300 | 31,6 ± 4,0 | 105,7 ± 7,7 | 85,7 ± 7,0 |
| 900 | 45,6 ± 7,2 | 107,7 ± 14,1 | 78,4 ± 7,5 |
| Exp. A<br>Concentración del compuesto (nM) | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-3769 | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-0746 | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-2112 |
| 0 | 11,6 ± 0,9 | 11,6 ± 0,9 | 11,6 ± 0,9 |
| 0,3 | 14,6 ± 3,8 | 11,1 ± 1,2 | 9,4 ± 2,5 |
| 1 | 12,3 ± 0,8 | 12,4 ± 2,5 | 11,8 ± 1,0 |
| 3 | 14,7 ± 3,2 | 13,1 ± 3,2 | 12,0 ±1,1 |
| 10 | 25,4 ± 4,8 | 12,6 ± 1,3 | 12,7 ± 1,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 30 | 50,8 ± 8,7 | 15,3 ± 0,9 | 17,0 ± 4,0 |
| 100 | 94,1 ± 7,5 | 29,0 ± 3,6 | 29,1 ± 5,7 |
| 300 | 117,5 ± 8,1 | 44,2 ± 5,2 | 51,2 ± 5,7 |
| 900 | 112,5 ± 11,0 | 47,8 ± 6,0 | 82,8 ± 7,5 |
| Exp. A Concentración del compuesto (nM) | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-2113 | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-2114 | |
| 0 | 11,6 ± 0,9 | 11,6 ± 0,9 | |
| 0,3 | 14,2 ± 5,2 | 11,9 ± 0,5 | |
| 1 | 11,5 ± 1,2 | 12,3 ± 0,8 | |
| 3 | 11,8 ± 0,7 | 12,9 ± 1,2 | |
| 10 | 13,0 ± 2,7 | 15,7 ± 2,8 | |
| 30 | 15,7 ± 5,4 | 21,3 ± 5,1 | |
| 100 | 22,4 ± 5,5 | 41,9 ± 14,5 | |
| 300 | 40,7 ± 7,2 | 75,8 ± 17,0 | |
| 900 | 51,1 ± 4,0 | 103,7 ± 7,1 | |

Tabla 19: Prueba de generación de trombina (TGT) en HA-PRP (Exp. B)

Prueba de generación de trombina (TGT) de los anticuerpos biespecíficos bimAb05-0745, bimAb05-3761, bimAb05-3769, bimAb05-0746, bimAb05-2112, bimAb05-2113, bimAb05-2114 y ACE910 en plasma rico en plaquetas (PRP) con hemofilia A activado por el factor tisular humano. Generación de trombina máxima media ± desviación estándar en cada una de las concentraciones de compuesto evaluada de cuatro experimentos independientes en HA-PRP (Exp. B).

| Exp. B<br>Concentración del compuesto (nM) | Pico de trombina (media ± DE en nM) para ACE910 | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-0745 | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-3761 |
|---|---|---|---|
| 0 | 15,5 ± 7,8 | 15,5 ± 7,8 | 15,5 ± 7,8 |
| 0,3 | 15,2 ± 7,1 | 12,0 ± 2,1 | 11,6 ± 0,7 |
| 1 | 16,9 ± 7,5 | 11,9 ± 1,4 | 14,0 ± 1,6 |
| 3 | 15,0 ± 6,9 | 14,5 ± 4,2 | 14,3 ± 3,0 |
| 10 | 20,3 ± 7,0 | 23,5 ± 5,2 | 18,8 ± 4,2 |
| 30 | 23,3 ± 10,3 | 45,0 ± 7,1 | 36,1 ± 6,5 |
| 100 | 44,3 ± 10,0 | 79,9 ± 10,6 | 65,8 ± 10,4 |
| 300 | 64,9 ± 12,6 | 106,0 ± 9,4 | 86,0 ± 8,6 |
| 900 | 94,5 ± 21,3 | 108,9 ± 17,0 | 80,8 ± 7,2 |

| Exp. B<br>Concentración del compuesto (nM) | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-3769 | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-0746 | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-2112 |
|---|---|---|---|
| 0 | 15,5 ± 7,8 | 15,5 ± 7,8 | 15,5 ± 7,8 |
| 0,3 | 13,0 ± 2,6 | 11,3 ± 1,4 | 9,0 ± 2,9 |
| 1 | 12,6 ± 0,8 | 13,0 ± 2,7 | 12,0 ± 1,2 |
| 3 | 15,7 ± 3,1 | 13,7 ± 3,7 | 12,3 ± 1,1 |
| 10 | 24,8 ± 5,7 | 13,0 ± 1,2 | 12,9 ± 1,4 |
| 30 | 49,8 ± 10,4 | 15,5 ± 1,0 | 17,1 ± 4,8 |
| 100 | 95,6 ± 8,5 | 30,4 ± 2,8 | 30,8 ± 5,8 |
| 300 | 118,6 ± 9,6 | 45,3 ± 5,8 | 51,3 ± 6,9 |
| 900 | 114,4 ± 12,6 | 49,5 ± 5,9 | 83,3 ± 9,1 |
| Exp. B<br>Concentración del compuesto (nM) | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-2113 | Pico de trombina (media ± DE en nM) para bimAb05-2114 | |
| 0 | 15,5 ± 7,8 | 15,5 ± 7,8 | |
| 0,3 | 11,7 ± 1,1 | 11,9 ± 0,5 | |
| 1 | 11,6 ± 1,4 | 12,3 ± 0,8 | |
| 3 | 11,7 ± 0,9 | 12,9 ± 1,2 | |
| 10 | 13,6 ± 2,9 | 15,7 ± 2,8 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 30 | 16,8 ± 6,1 | 21,3 ± 5,1 | |
| 100 | 24,2 ± 5,2 | 41,9 ± 14,5 | |
| 300 | 43,3 ± 6,2 | 75,8 ± 17,0 | |
| 900 | 52,3 ± 4,1 | 103,7 ± 7,1 | |

**Ejemplo 17: Eficacia *in vivo* de anticuerpos biespecíficos anti-FIX(a)/FX(a) en un modelo de transección de la vena de la cola (TVT)**

La eficacia *in vivo* se determinó mediante el uso de un modelo de transección de la vena de la cola (TVT) en ratones con inactivación de FVIII. La eficacia de una dosis alta (8 mg/kg) de compuestos de prueba de anticuerpos y ACE910 se investigó en un estudio de transección de la vena de la cola (TVT) en ratones con inactivación de FVIII (B6;129S-F8tm1Kaz/J, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, US) tratados conjuntamente con FIX humano (2 mg/kg) (Benefix, Pfizer, ciudad de Nueva York, NY, US) y FX (1,5 mg/kg) (Haematologic Technologies, INC, Essex Junction, VT, EUA). En resumen, los ratones se anestesiaron con isoflurano y se colocaron en una almohadilla térmica, configurada para mantener la temperatura corporal del animal a 37 °C, con sus colas sumergidas en solución salina (37 °C). La administración de dosis se realizó en la vena de la cola lateral derecha 5 minutos antes de la lesión. En el modelo de TVT presente (Johansen *et al.*, Haemophilia, 2016, 625-31), se transectó la vena lateral. Si el sangrado se detenía a los 10, 20 o 30 minutos, la cola se retiraba de la solución salina y la herida se limpiaba suavemente con un hisopo de gasa humedecido con solución salina. La pérdida total de sangre se determinó después de 40 min mediante la cuantificación de la cantidad de hemoglobina en la solución salina (consulte la Tabla 20). La eficacia del compuesto de prueba de anticuerpos se comparó con un ANOVA unidireccional seguido por una prueba de comparación múltiple de Tukey. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

Tabla 20: Comparación de la eficacia en los modelos de sangrado en ratones con inactivación de F8

| **ID de anticuerpo biespecífico** | Pérdida de sangre media (nmol de hemoglobina) |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Vehículo (control) | 4441 |
| bimAb05-0745 | 1072* |
| bimAb05-0746 | 925* |
| bimAb05-3761 | 566* |
| bimAb05-3769 | 860* |
| bimAb05-2112 | 1301* |
| bimAb05-2113 | 450* |
| bimAb05-2114 | 1222* |
| ACE910 | 1462* |

*Significativamente diferente de los ratones con inactivación de FVIII tratados con el vehículo

Aunque ciertas características de la invención se han ilustrado y descrito en la presente descripción, muchas modificaciones, sustituciones, cambios y equivalentes serán evidentes para un experto en la técnica. Por lo tanto, debe entenderse que las reivindicaciones adjuntas están destinadas a abarcar todas estas modificaciones y cambios dentro del verdadero espíritu de la invención.