# ANTICUERPOS DE RECEPTOR DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO 1 Y MÉTODOS DE USO

ANTECEDENTES.

[0001] La insuficiencia cardíaca es un importante problema de salud pública que afecta a más de 20 millones de pacientes en todo el mundo (Orso et al., 2014, Expert Opin. Pharmacother. 15 (13): 1849–1861), y está asociada con una alta morbilidad (Ibebuogu et al. al., 2011, Circulation. Heart failure 4 (2): 114–120). El receptor del péptido natriurético 1 (NPR1; también conocido como NPRA) es una guanilato ciclasa de receptor, que se activa mediante el péptido natriurético auricular (ANP, conforme a sus siglas en inglés), lo que produce una disminución de la tensión arterial y el volumen sanguíneo (Chen y Burnett, 2006, European Heart Journal Supplements 8 (Supl E): E18–E25; Ibebuogu et al. 2011, supra; Mani et al. 2015, Bioscience Reports 35 (5): e00260). La unión a ANP induce la dimerización y la torsión del receptor, que induce la activación del dominio de guanilato ciclasa y la conversión de GTP (guanosina trifosfato) en cGMP (guanosina monofosfato cíclico, conforme a sus siglas en inglés) (Misono et al., 2011, The FEBS journal 278 (11): 1818–1829). El ANP es eliminado por NPR3, un receptor de péptido natriurético que carece del dominio de guanilato ciclasa, y es degradado por la endopeptidasa neutra (NEP, conforme a sus siglas en inglés) (Chen y Burnett 2006, supra; Schmitt et al., 2003, Clin Sci (Lond). 105 (2): 141–160). Se han descripto ciertos anticuerpos contra NPR1, por ejemplo, en el documento WO2010/065293 (incluido el anticuerpo 5591–IgG). Sin embargo, estos anticuerpos parecían no tener actividad funcional en ausencia de ANP *in vitro*, y sin actividad funcional *in vivo*.

[0002] Se ha demostrado que un aumento en ANP puede ser beneficioso para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (bombeo saliente de sangre por el corazón). Ver McMurray et al., N. Engl. J. Med .; Vol. 371, núm. 11, págs. 993–1004 (2014); y Nougué et al., Eur J Heart Fail. 2019 mayo; 21 (5): 598–605. Sin embargo, existe la necesidad de desarrollar agentes de acción más prolongada adicionales, que tengan un modo de acción alternativo para complementar o reemplazar las terapias existentes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA DIVULGACIÓN.

[0003] Aquí se demuestra que es posible activar NPR1 mediante el uso de anticuerpos anti–NPR1 agonistas o fragmentos de unión a antígeno de los mismos. Además, la presente divulgación demuestra que hay dos tipos de tales anticuerpos. Mientras que un tipo se une a NPR1 y compite con la unión a ANP (pero aún activa NPR1; en adelante, anticuerpos anti–NPR1 "competitivos con ANP"), el segundo tipo puede unirse y activar NPR1 sin competir con ANP (en adelante, anticuerpos anti–NPR1 "no competitivos con ANP"). Dichos anticuerpos (p. ej., anticuerpos anti–NPR1 no competitivos con ANP) pueden usarse para reforzar el sistema natural del organismo y/o los fundamentos de tratamientos existentes. Además, se ha encontrado que ciertos anticuerpos agonistas de NPR1 que pueden activar NPR1 en ausencia de ANP son funcionalmente equivalentes a ANP.

[0004] Los anticuerpos de la presente solicitud muestran actividad *in vivo* tanto en el ratón como en la rata. Además, la unión de epítopo única de los anticuerpos descriptos en este documento se ha demostrado usando datos de estructura cristalina.

[0005] Por lo tanto, la divulgación proporciona anticuerpos anti–NPR1 (por ejemplo, anticuerpos monoclonales humanos) o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que (i) se unen al receptor del péptido natriurético 1 (NPR1); y (ii) son capaces de activar NPR1 en ausencia de ANP. Dichos anticuerpos son anticuerpos anti–NPR1 agonistas. En algunas modalidades de la invención, la divulgación también proporciona anticuerpos anti–NPR1 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que (i) se unen al receptor del péptido natriurético 1 (NPR1); y (ii) activan NPR1 en ausencia de ANP. En algunas modalidades de la invención, la divulgación también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que (i) se unen al receptor del péptido natriurético 1 (NPR1); y (ii) activan NPR1 tanto en presencia como en ausencia de ANP. También se proporcionan ácidos nucleicos que codifican dichos anticuerpos, vectores que comprenden dichos ácidos nucleicos, células huéspedes que comprenden dichos ácidos nucleicos y/o vectores, y métodos de fabricación de dichos anticuerpos usando dichos ácidos nucleicos, vectores y/o células huéspedes. Además se proporcionan composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos anticuerpos, ácidos nucleicos, vectores o células huéspedes, así como métodos de tratamiento que usan dichos anticuerpos, ácidos nucleicos, vectores, células huéspedes o composiciones farmacéuticas. El uso de dichos anticuerpos, ácidos nucleicos, vectores, células

huéspedes o composiciones farmacéuticas o combinaciones en el tratamiento de enfermedades también se describe en el presente documento.

[0006] Por lo tanto, en un aspecto de la invención, en el presente documento se proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno que (i) se une al receptor del péptido natriurético 1 (NPR1); y (ii) es capaz de activar NPR1 en ausencia de péptido natriurético auricular (ANP). En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno no se une y/o no activa el receptor 2 del péptido natriurético (NPR2) y/o el receptor 3 del péptido natriurético (NPR3). En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno se une a (a) NPR1 humano; y (b) NPR1 de ratón y/o NPR1 de rata.

[0007] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno se une a (a) NPR1 humano; y (b) NPR1 de macaco. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno es no competitivo con ANP. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno es competitivo con ANP. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es capaz de estabilizar el complejo ANP–NPR1.

[0008] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno se une a un epítopo dentro de los aminoácidos 99–133 de la SEQ ID NO: 1, por ejemplo, dentro de una región de NPR1 humana comprendida por los aminoácidos 99–133 de la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno se une a un epítopo que comprende por lo menos dos residuos de aminoácidos dentro de los aminoácidos 99–133 de la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno se une a un epítopo que comprende por lo menos 3, 4, 5, 6, 7 u 8 residuos de aminoácidos dentro de los aminoácidos 99–133 de la SEQ ID NO: 1.

[0009] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno se une a un epítopo dentro de los aminoácidos 99–111 de la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a un epítopo dentro de los aminoácidos 99–103 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno se une a un epítopo dentro de los aminoácidos 105–111 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a un epítopo que comprende por lo menos 2, 3 o 4 residuos de aminoácidos dentro de los

aminoácidos 105–111 de la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a un epítopo conformacional de NPR1 humano, y en donde el epítopo conformacional comprende por lo menos un residuo de aminoácido dentro de cada uno de (i) los aminoácidos 99–103 de SEQ ID NO: 1, (ii) 105–111 de SEQ ID NO: 1, (iii) 131–134 de SEQ ID NO: 1, y adicionalmente se une al aminoácido 375 y/o 378 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de la invención, el epítopo es un epítopo conformacional, y el epítopo conformacional comprende adicionalmente por lo menos un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en los aminoácidos 33, 34, 76, 82 y 104 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de la invención, el epítopo conformacional comprende adicionalmente por lo menos un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en los aminoácidos 33, 34, 76, 82, 104, 374 y 375 de SEQ ID NO: 1.

[0010] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno se une por lo menos a los aminoácidos 82, 102, 103, 105, 106, 109, 132 y 375 de la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une por lo menos a los aminoácidos 34, 82, 102, 103, 105, 106, 107, 109, 132, 133, 375 y 378 de la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une por lo menos a los aminoácidos 79, 82, 99, 102, 103, 105, 106, 109, 131, 132 y 375 de la SEQ ID NO: 1.

[0011] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a un epítopo dentro de los aminoácidos 188–219 de la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a un epítopo que comprende por lo menos 2, 3, 4, 5, 6 o 7 aminoácidos dentro de los aminoácidos 188–219 de la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a un epítopo conformacional dentro de NPR1, y el epítopo conformacional comprende por lo menos un residuo de aminoácido dentro de cada uno de (i) los aminoácidos 188–198 de la SEQ ID NO: 1, (ii) 201–208 de la SEQ ID NO: 1, (iii) 215–238 de SEQ ID NO: 1, y (iv) 294–297 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión de antígeno se une por lo menos a los aminoácidos 188, 192, 194, 197, 201, 208 y 219 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno se une a por lo menos los aminoácidos 188, 192, 194, 197, 201, 208 , 219 y 295 de SEQ ID NO: 1.

[0012] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3), donde: (a) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 28; HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), donde $X_1$ es A o V, $X_2$ es S o E, $X_3$ es D o K, $X_4$ es S o N, $X_5$ es I o T, y $X_6$ es Y o F; HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30; LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41; LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42; y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1QY_2Y_3Y_4Y_5PRT$ (SEQ ID NO: 430); donde $Y_1$ es M o Q, $Y_2$ es S, E, T, o I, $Y_3$ es Y o W, $Y_4$ es E, V, R, A, T, o M, e $Y_5$ es K, V, R, o A; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 31; HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), donde $X_1$ es A o V, $X_2$ es S o E, $X_3$ es D o K, $X_4$ es S o N, $X_5$ es I o T, y $X_6$ es Y o F; HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1QY_2Y_3Y_4Y_5PRT$ (SEQ ID NO: 430); donde $Y_1$ es M o Q, $Y_2$ es S, E, T, o I, $Y_3$ es Y o W, $Y_4$ es E, V, R, A, T, o M, e $Y_5$ es K, V, R, o A; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 32, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1SX_2GX_3Y$ (SEQ ID NO: 431), donde $X_1$ es S o E, $X_2$ es D o K, o $X_3$ es S o N, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 44, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1Y_2Y_3Y_4PR$ (SEQ ID NO: 432); donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es Y o W, $Y_3$ es E, V, R, A, T, o M, e $Y_4$ es K, V, R, o A; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de

aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 34, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $IX_1SX_2GX_3YX_4$ (SEQ ID NO: 433), donde $X_1$ es S o E, $X_2$ es D o K, $X_3$ es S o N, y $X_4$ es I o T, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 36, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 47, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1QY_2Y_3Y_4Y_5PRT$ (SEQ ID NO: 430); donde $Y_1$ es M o Q, $Y_2$ es S, E, T, o I, $Y_3$ es Y o W, $Y_4$ es E, V, R, A, T, o M, e $Y_5$ es K, V, R, o A; (b) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 28; HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), donde $X_1$ es A o V, $X_2$ es S o E, $X_3$ es D o K, $X_4$ es S o N, $X_5$ es I o T, y $X_6$ es Y o F; HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30; LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41; LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42; y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 31; HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), donde $X_1$ es A o V, $X_2$ es S o E, $X_3$ es D o K, $X_4$ es S o N, $X_5$ es I o T, y $X_6$ es Y o F; HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 32, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1SX_2GX_3Y$ (SEQ ID NO: 431), donde $X_1$ es S o E, $X_2$ es D o K, o $X_3$ es S o N, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 44, LCDR2

comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1WY_2Y_3PR$ (SEQ ID NO: 435); donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 34, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $IX_1SX_2GX_3YX_4$ (SEQ ID NO: 433), donde $X_1$ es S o E, $X_2$ es D o K, $X_3$ es S o N, y $X_4$ es I o T, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 36, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 47, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A; (c) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 28; HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 119; HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30; LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41; LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42; y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 31; HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 119; HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 32, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 120, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 44, LCDR2

comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1WY_2Y_3PR$ (SEQ ID NO: 435); donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 34, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 121, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 36, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 47, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A; (d) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFX_1THYIH$ (SEQ ID NO: 436), donde $X_1$ es N, S, o Q, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SIY_1Y_2Y_3GY_4Y_5TY_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 437), donde $Y_1$ es S o G, $Y_2$ es S o G, $Y_3$ es S o Q, $Y_4$ es S, Q, o G, $Y_5$ es S, N, o M, e $Y_6$ es Y o L, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 17, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 18, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 7, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SIY_1Y_2Y_3GY_4Y_5TY_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 437), donde $Y_1$ es S o G, $Y_2$ es S o G, $Y_3$ es S o Q, $Y_4$ es S, Q, o G, $Y_5$ es S, N, o M, e $Y_6$ es Y o L, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 17, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 18, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFX_1TH$ (SEQ ID NO: 438), donde $X_1$ es N, S, o Q, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1Y_2Y_3GY_4Y_5$ (SEQ ID NO: 439), donde $Y_1$ es S o G, $Y_2$ es S o G, $Y_3$ es S o Q, $Y_4$ es S, Q, o G, e $Y_5$ es S, N, o M, HCDR3 comprende o consiste

en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 20, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 21, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 22; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFX$_1$THY (SEQ ID NO: 440), donde X$_1$ es N, S, o Q, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en IY$_1$Y$_2$Y$_3$GY$_4$Y$_5$T (SEQ ID NO: 441), donde Y$_1$ es S o G, Y$_2$ es S o G, Y$_3$ es S o Q, Y$_4$ es S, Q, o G, e Y$_5$ es S, N, o M, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 12, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 23, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 21, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19; (e) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFX$_1$THYIH (SEQ ID NO: 436), donde X$_1$ es N, S, o Q, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SISY$_1$SGY$_2$Y$_3$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 442), donde Y$_1$ es S o G, Y$_2$ es S o Q, e Y$_3$ es S o N, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 17, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 18, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 7, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SISY$_1$SGY$_2$Y$_3$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 442), donde Y$_1$ es S o G, Y$_2$ es S o Q, e Y$_3$ es S o N, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 17, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 18, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFX$_1$TH (SEQ ID NO: 438), donde X$_1$ es N, S, o Q, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SY$_1$SGY$_2$Y$_3$ (SEQ ID NO: 443), donde Y$_1$ es S o G, Y$_2$

es S o Q, e $Y_3$ es S o N, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 20, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 21, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 22; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTF$X_1$THY (SEQ ID NO: 440), donde $X_1$ es N, S, o Q, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en IS$Y_1$SG$Y_2Y_3$T (SEQ ID NO: 444), donde $Y_1$ es S o G, $Y_2$ es S o Q, e $Y_3$ es S o N, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 12, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 23, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 21, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19; (f) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GF$X_1$FS$X_2$Y$X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 445), donde $X_1$ es S o T, $X_2$ es S, K, o R, $X_3$ es W o Y, $X_4$ es I o L, y $X_5$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1$I$Y_2$Q$Y_3Y_4Y_5$E$Y_6Y_7$YVESVKG (SEQ ID NO: 446), donde $Y_1$ es S o N, $Y_2$ es K o H, $Y_3$ es S, Q, o H, $Y_4$ es G o A, $Y_5$ es S, H, o L, $Y_6$ es T o K, e $Y_7$ es Y, K, o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1$Y$X_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 447), donde $X_1$ es S, K, o R, $X_2$ es W o Y, $X_3$ es I o L, y $X_4$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1$I$Y_2$Q$Y_3Y_4Y_5$E$Y_6Y_7$YVESVKG (SEQ ID NO: 446), donde $Y_1$ es S o N, $Y_2$ es K o H, $Y_3$ es S, Q, o H, $Y_4$ es G o A, $Y_5$ es S, H, o L, $Y_6$ es T o K, e $Y_7$ es Y, K, o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; (III) HCDR1 comprende o consiste en

una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFX_1FSX_2Y$ (SEQ ID NO: 448), donde $X_1$ es S o T, y $X_2$ es S, K, o R, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1QY_2Y_3Y_4E$ (SEQ ID NO: 449), donde $Y_1$ es K o H, $Y_2$ es S, Q, o H, $Y_3$ es G o A, e $Y_4$ es S, H, o L, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 240, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 242; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFX_1FSX_2YX_3$ (SEQ ID NO: 450), donde $X_1$ es S o T, $X_2$ es S, K, o R, y $X_3$ es W o Y, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $IY_1QY_2Y_3Y_4EY_5$ (SEQ ID NO: 451), donde $Y_1$ es K o H, $Y_2$ es S, Q, o H, $Y_3$ es G o A, $Y_4$ es S, H, o L, e $Y_5$ es T o K, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 232, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 243, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; (g) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFX_1FSX_2YX_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 445), donde $X_1$ es S o T, $X_2$ es S, K, o R, $X_3$ es W o Y, $X_4$ es I o L, y $X_5$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$ (SEQ ID NO: 453), donde $Y_1$ es Q o H, $Y_2$ es G o A, $Y_3$ es H o L, $Y_4$ es T o K, e $Y_5$ es K o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1YX_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 447), donde $X_1$ es S, K, o R, $X_2$ es W o Y, $X_3$ es I o L, y $X_4$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$ (SEQ ID NO: 453), donde $Y_1$ es Q o H, $Y_2$ es G o A, $Y_3$ es H o L, $Y_4$ es T o K, e $Y_5$ es K o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o

consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFX_1FSX_2Y$ (SEQ ID NO: 448), donde $X_1$ es S o T, y $X_2$ es S, K, o R, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $HQY_1Y_2Y_3E$ (SEQ ID NO: 456), donde $Y_1$ es Q o H, $Y_2$ es G o A, e $Y_3$ es H o L, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 240, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 242; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFX_1FSX_2YX_3$ (SEQ ID NO: 450), donde $X_1$ es S o T, $X_2$ es S, K, o R, y $X_3$ es W o Y, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $IHQY_1Y_2Y_3EY_4$ (SEQ ID NO: 458), donde $Y_1$ es Q o H, $Y_2$ es G o A, $Y_3$ es H o L, e $Y_4$ es T o K, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 232, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 243, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; (h) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFSX_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 452), donde $X_1$ es S o R, $X_2$ es W o Y, y $X_3$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1IY_2QY_3Y_4Y_5EY_6Y_7YVESVKG$ (SEQ ID NO: 446), donde $Y_1$ es S o N, $Y_2$ es K o H, $Y_3$ es S, Q, o H, $Y_4$ es G o A, $Y_5$ es S, H, o L, $Y_6$ es T o K, e $Y_7$ es Y, K, o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 454), donde $X_1$ es S o R, $X_2$ es W o Y, y $X_3$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en

$Y_1IY_2QY_3Y_4Y_5EY_6Y_7YVESVKG$ (SEQ ID NO: 446), donde $Y_1$ es S o N, $Y_2$ es K o H, $Y_3$ es S, Q, o H, $Y_4$ es G o A, $Y_5$ es S, H, o L, $Y_6$ es T o K, e $Y_7$ es Y, K, o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFSX_1Y$ (SEQ ID NO: 455), donde $X_1$ es S o R, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1QY_2Y_3Y_4E$ (SEQ ID NO: 449), donde $Y_1$ es K o H, $Y_2$ es S, Q, o H, $Y_3$ es G o A, e $Y_4$ es S, H, o L, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 240, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 242; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFSX_1YX_2$ (SEQ ID NO: 457), donde $X_1$ es S o R, y $X_2$ es W o Y, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $IY_1QY_2Y_3Y_4EY_5$ (SEQ ID NO: 451), donde $Y_1$ es K o H, $Y_2$ es S, Q, o H, $Y_3$ es G o A, $Y_4$ es S, H, o L, e $Y_5$ es T o K, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 232, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 243, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; o (i) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFSX_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 452), donde $X_1$ es S o R, $X_2$ es W o Y, y $X_3$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$ (SEQ ID NO: 453), donde $Y_1$ es Q o H, $Y_2$ es G o A, $Y_3$ es H o L, $Y_4$ es T o K, e $Y_5$ es K o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ

ID NO: 239; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 454), donde $X_1$ es S o R, $X_2$ es W o Y, y $X_3$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$ (SEQ ID NO: 453), donde $Y_1$ es Q o H, $Y_2$ es G o A, $Y_3$ es H o L, $Y_4$ es T o K, e $Y_5$ es K o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFSX_1Y$ (SEQ ID NO: 455), donde $X_1$ es S o R, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $HQY_1Y_2Y_3E$ (SEQ ID NO: 456), donde $Y_1$ es Q o H, $Y_2$ es G o A, e $Y_3$ es H o L, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 240, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 242; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFSX_1YX_2$ (SEQ ID NO: 457), donde $X_1$ es S o R, y $X_2$ es W o Y, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $IHQY_1Y_2Y_3EY_4$ (SEQ ID NO: 458), donde $Y_1$ es Q o H, $Y_2$ es G o A, $Y_3$ es H o L, e $Y_4$ es T o K, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 232, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 243, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239.

[0013] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3), donde: (a) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 310, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 311, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como

se expone en $GX_1X_2X_3GX_4LGFDH$ (SEQ ID NO: 459), donde $X_1$ es A o S, $X_2$ es V o L, $X_3$ es A o P, y $X_4$ es Q o L, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 320, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GNSNRPY_1$ (SEQ ID NO: 460), donde $Y_1$ es S o N, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QSYZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7V$ (SEQ ID NO: 461), donde $Z_1$ es Y, D, o G, $Z_2$ es T, S; o A, $Z_3$ es S, P; o F, $Z_4$ es S, T; o P, $Z_5$ es H, S; o R, $Z_6$ es G, S; o F, y $Z_7$ es P, S; o V; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 229, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 311, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GX_1X_2X_3GX_4LGFDH$ (SEQ ID NO: 459), donde $X_1$ es A o S, $X_2$ es V o L, $X_3$ es A o P, y $X_4$ es Q o L, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 320, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GNSNRPY_1$ (SEQ ID NO: 460), donde $Y_1$ es S o N, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QSYZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7V$ (SEQ ID NO: 461), donde $Z_1$ es Y, D, o G, $Z_2$ es T, S; o A, $Z_3$ es S, P; o F, $Z_4$ es S, T; o P, $Z_5$ es H, S; o R, $Z_6$ es G, S; o F, y $Z_7$ es P, S; o V; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 80, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 313, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GX_1X_2X_3GX_4LGFDH$ (SEQ ID NO: 459), donde $X_1$ es A o S, $X_2$ es V o L, $X_3$ es A o P, y $X_4$ es Q o L, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 323, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 324, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $YZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7$ (SEQ ID NO: 462), donde $Z_1$ es Y, D, o G, $Z_2$ es T, S; o A, $Z_3$ es S, P; o F, $Z_4$ es S, T; o P, $Z_5$ es H, S; o R, $Z_6$ es G, S; o F, y $Z_7$ es P, S; o V; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 82, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 314, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $ARGX_1X_2X_3GX_4LGFDH$ (SEQ ID NO: 463), donde $X_1$ es A o S, $X_2$ es V o L, $X_3$ es A o P, y $X_4$ es Q o L, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 326, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en

SEQ ID NO: 324, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en QSYZ$_1$Z$_2$Z$_3$Z$_4$Z$_5$Z$_6$Z$_7$V (SEQ ID NO: 461), donde Z$_1$ es Y, D, o G, Z$_2$ es T, S; o A, Z$_3$ es S, P; o F, Z$_4$ es S, T; o P, Z$_5$ es H, S; o R, Z$_6$ es G, S; o F, y Z$_7$ es P, S; o V; (b) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFX$_1$X$_2$YAX$_3$X$_4$ (SEQ ID NO: 464), donde X$_1$ es S o G, X$_2$ es S o T, X$_3$ es I o M, y X$_4$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en Y$_1$ISY$_2$Y$_3$GY$_4$Y$_5$Y$_6$Y$_7$YAY$_8$SVKG (SEQ ID NO: 465), donde Y$_1$ es A o S, Y$_2$ es A, S, o G, Y$_3$ es S o H, Y$_4$ es G o Y, Y$_5$ es S o Y, Y$_6$ es T o A, Y$_7$ es Y, R; o N, e Y$_8$ es E o G, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 337, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 338, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en X$_1$YAX$_2$X$_3$ (SEQ ID NO: 466), donde X$_1$ es S o T, X$_2$ es I o M, y X$_3$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en Y$_1$ISY$_2$Y$_3$GY$_4$Y$_5$Y$_6$Y$_7$YAY$_8$SVKG (SEQ ID NO: 465), donde Y$_1$ es A o S, Y$_2$ es A, S, o G, Y$_3$ es S o H, Y$_4$ es G o Y, Y$_5$ es S o Y, Y$_6$ es T o A, Y$_7$ es Y, R; o N, e Y$_8$ es E o G, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 337, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 338, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFX$_1$X$_2$Y (SEQ ID NO: 467), donde X$_1$ es S o G, y X$_2$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SY$_1$Y$_2$GY$_3$Y$_4$ (SEQ ID NO: 468), donde Y$_1$ es A, S, o G, Y$_2$ es S o H, Y$_3$ es G o Y, e Y$_4$ es S o Y, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 340, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 341, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 342; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFX$_1$X$_2$YA (SEQ ID NO: 469), donde X$_1$ es S o G, y X$_2$ es S o T, HCDR2

comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $ISY_1Y_2GY_3Y_4T$ (SEQ ID NO: 470), donde $Y_1$ es S o G, $Y_2$ es S o H, $Y_3$ es G o Y, e $Y_4$ es S o Y, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 332, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 343, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 341, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339; o (c) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFX_1X_2YAX_3X_4$ (SEQ ID NO: 464), donde $X_1$ es S o G, $X_2$ es S o T, $X_3$ es I o M, y $X_4$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SISY_1Y_2GYYY_3Y_4YAY_5SVKG$ (SEQ ID NO: 471), donde $Y_1$ es A o S, $Y_2$ es S o H, $Y_3$ es T o A, $Y_4$ es R o N, e $Y_5$ es E o G, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 337, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 338, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1YAX_2X_3$ (SEQ ID NO: 466), donde $X_1$ es S o T, $X_2$ es I o M, y $X_3$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SISY_1Y_2GYYY_3Y_4YAY_5SVKG$ (SEQ ID NO: 471), donde $Y_1$ es A o S, $Y_2$ es S o H, $Y_3$ es T o A, $Y_4$ es R o N, e $Y_5$ es E o G, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 337, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 338, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFX_1X_2Y$ (SEQ ID NO: 467), donde $X_1$ es S o G, y $X_2$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SY_1Y_2GYY$ (SEQ ID NO: 472), donde $Y_1$ es A o S, e $Y_2$ es S o H, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 340, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 341, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se

expone en SEQ ID NO: 342; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFX$_1$X$_2$YA (SEQ ID NO: 469), donde X$_1$ es S o G, y X$_2$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en ISY$_1$Y$_2$G (SEQ ID NO: 473), donde Y$_1$ es A, S, o G, e Y$_2$ es S o H, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 332, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 343, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 341, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339.

[0014] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3), donde: (a) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 28, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 29, 119, y 190, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 43, 126, 134, 145, 172, 178, y 184; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 31, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 29, 119, y 190, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 43, 126, 134, 145, 172, 178, y 184; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 32, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 33, 120, y 191, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de

aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 44, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 46, 127, 135, 146, 173, 179, y 185; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 34, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 35, 121, y 192, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 36, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 47, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 43, 126, 134, 145, 172, 178, y 184; (b) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 4, 112, y 165, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 5, 100, y 151, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 17, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 18, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 7, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 5, 100, y 151, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 17, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 18, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 8, 113, y 166, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 9, 101, y 152, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 20, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO:

21, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 22; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 10, 114, y 167, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 11, 102, y 153, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 12, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 23, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 21, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19; o (c) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 226, 367, y 378, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 227, 368, y 379, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 229, 369, y 380, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 227, 368, y 379, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 32, 370, y 381, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 230, 371, y 382, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 240, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 242; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de

aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 34, 372, y 383, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 231, 373, y 384, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 232, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 243, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239.

[0015] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3), donde: (a) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 310, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 311, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 312 y 348, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 320, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 321 y 354, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 322, 355, y 361; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 229, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 311, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 312 y 348, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 320, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 321 y 354, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 322, 355, y 361; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 80, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 313, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 312 y 348, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 323, LCDR2 comprende o consiste en una

secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 324, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 325, 356, y 362; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 82, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 314, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 315 y 349, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 326, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 324, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 322, 355, y 361; o (b) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 270 y 407, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 271, 389, y 408, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 337, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 338, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 273 y 409, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 271, 389, y 408, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 337, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 338, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 32 y 410, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 274, 390, y 411, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 340, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 341, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone

en SEQ ID NO: 342; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 275 y 412, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 276, 391, y 413, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 332, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 343, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 341, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339.

[0016] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (a) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (b) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 127 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (c) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30

(HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 146 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (d) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (e) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 179 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (f) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 185 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (g) (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1),

SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (h) (I) SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (i) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 46 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (j) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 127 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (k) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (l) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30

(HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 146 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (m) (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (n) (I) SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (o) (I) SEQ ID NO: 165 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 166 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 167 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (p) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42

(LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (q) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 179 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (r) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 185 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (s) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (t) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30

(HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (u) (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 9 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 11 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (v) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 46 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (w) (I) SEQ ID NO: 367 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 369 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 370 (HCDR1), SEQ ID NO: 371 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 242 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 372 (HCDR1), SEQ ID NO: 373 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (x) (I) SEQ ID NO: 378 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 380 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 381 (HCDR1), SEQ ID NO: 382 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 242 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 383 (HCDR1), SEQ ID NO: 384 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243

(LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (y) (I) SEQ ID NO: 226 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 230 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 242 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 231 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (z) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2), y SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2), y SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 284 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 285 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 277 (HCDR3), SEQ ID NO: 286 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 283 (LCDR3); o (aa) (I) SEQ ID NO: 291 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 294 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 295 (HCDR1), SEQ ID NO: 296 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 305 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 297 (HCDR1), SEQ ID NO: 298 (HCDR2), SEQ ID NO: 299 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 304 (LCDR3).

[0017] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (a) (I) SEQ ID NO: 52 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2), y SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 55 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2), y SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 56

(HCDR1), SEQ ID NO: 57 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 68 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2), y SEQ ID NO: 70 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 58 (HCDR1), SEQ ID NO: 59 (HCDR2), SEQ ID NO: 60 (HCDR3), SEQ ID NO: 71 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2), y SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (b) (I) SEQ ID NO: 76 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2), y SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 79 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2), y SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 81 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 92 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2), y SEQ ID NO: 94 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 83 (HCDR2), SEQ ID NO: 84 (HCDR3), SEQ ID NO: 95 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2), y SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (c) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 362 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (d) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 390 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 391 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (e) (I) SEQ ID NO: 407 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 409 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 410 (HCDR1), SEQ ID NO: 411 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 412

(HCDR1), SEQ ID NO: 413 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (f) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2), y SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2), y SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 325 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 315 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (g) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); o (h) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 356 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 355 (LCDR3).

[0018] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende: (a) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136; (b) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136; (c) una región variable de cadena pesada que

comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128; (d) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128; (e) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; (f) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; (g) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174; (h) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174; (i) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180; (j) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180; (k) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186; (l) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186; (m) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; (n) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; (o) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; (p) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128; (q) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136; (r) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; (s) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; (t) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; (u) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; (v) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174; (w) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180; (x) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186; (y) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 193, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136; (z) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 193, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174; (aa) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; (bb) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; (cc) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 374, y una región variable de

cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244; (dd) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 385, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244; (ee) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 233, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244; (ff) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 278, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 287; o (gg) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 306.

[0019] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende: (a) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72; (b) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96; (c) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 350, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 363; (d) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 392, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344; (e) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 414, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344; (f) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 327; (g) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 333, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344; o (h) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 350, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 357.

[0020] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende: (a) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138; (b) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138; (c) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130; (d) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130; (e) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149; (f) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149; (g) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176; (h) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176; (i) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182; (j) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182; (k) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188; (l) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188; (m) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 105, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26; (n) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26; (o) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26; (p) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124, y una

cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50; (q) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130; (r) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138; (s) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138; (t) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149; (u) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26; (v) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26; (w) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26; (x) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26; (y) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176; (z) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182; (aa) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188; (bb) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 195, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138; (cc) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 195, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176; (dd) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;(ee) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50; (ff) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO: 246; (gg) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 387, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246; (hh) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 235, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246; (ii) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289; o (jj) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 302, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308.

[0021] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende: (a) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74; (b) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98; (c) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 365; (d) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 394, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346; (e) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 416, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346; (f) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 318, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 329; (g) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 335, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346; o (h) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 359.

[0022] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un fragmento de unión a antígeno seleccionado del grupo que consiste en un Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, anticuerpo de dominio único (dAb), y un fragmento variable de cadena única (scFv). En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un fragmento de unión a antígeno seleccionado del grupo que

consiste en un Fab, Fab', Fv, anticuerpo de dominio único (dAb), y un fragmento variable de cadena única (scFv).

[0023] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es monoclonal. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es completamente humano. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo IgG. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo IgG1. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo IgG1 que tiene una cadena ligera kappa. En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo completamente humano del isotipo IgG1y tiene una cadena ligera kappa.

[0024] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno tiene además mutaciones en la región Fc de acuerdo con el índice EU de Kabat, en donde las mutaciones comprenden por lo menos D265A y P329A.

[0025] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene adicionalmente mutaciones en la región Fc de acuerdo con el índice EU de Kabat, en donde las mutaciones comprenden por lo menos L234A y L235A.

[0026] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno es terapéutico.

[0027] En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une al mismo epítopo en NPR1 humano que cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno o grupos definidos en el presente documento (por ejemplo, XX16). En algunas modalidades de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno compite por unirse a NPR1 humano con cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno o grupos definidos en el presente documento (por ejemplo, XX16).

[0028] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí uno o más ácidos nucleicos aislados que codifican la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno o grupos definidos en este documento. En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un vector que comprende el ácido o ácidos nucleicos aislados. En un aspecto de la invención, se proporciona aquí una célula huésped que comprende el ácido o ácidos nucleicos aislados o el vector.

[0029] En un aspecto de la invención, se proporciona en el presente documento un método para producir cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descriptos en este documento, que comprende cultivar la célula huésped descripta en este documento en condiciones adecuadas para producir el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno. En algunas modalidades de la invención, el método comprende adicionalmente la purificación del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

[0030] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo purificado o un fragmento de unión a antígeno producido por el método descripto en este documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0031] En un aspecto de la invención, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descriptos en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0032] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí una composición farmacéutica que comprende: a) medios para unir el receptor del péptido natriurético 1 (NPR1) y activar NPR1 en ausencia de ANP; y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades de la invención, dichos medios para la unión y activación son no competitivos con ANP. En algunas modalidades de la invención, dichos medios para la unión y activación son competitivos con ANP. En algunas modalidades de la invención, dichos medios para la unión y activación son adicionalmente capaces de estabilizar el complejo ANP–NPR1. En algunas modalidades de la invención, la composición comprende además un agente terapéutico adicional.

[0033] En algunas modalidades de la invención, el agente terapéutico adicional se selecciona de un inhibidor de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina), un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB, conforme a sus siglas en inglés), un inhibidor de neprilisina, un bloqueador beta, un diurético, un bloqueador del canal de calcio, un glicósido cardíaco, un inhibidor del cotransportador 2 de sodio–glucosa (SGLT2i), y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades de la invención, el agente terapéutico adicional se selecciona de enalapril, benazepril, captopril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, valsartán, azilsartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, sacubitril, bisoprolol, carvedilol, propanolol, metoprolol, metoprolol tartrato, metoprolol succinato, diuréticos de tiazida, diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio, amlodipina,

clevidipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, verapamil, un glicósido cardíaco, canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina y sus combinaciones. En algunas modalidades de la invención, el agente terapéutico adicional se selecciona de clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona, bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, torsemida, amilorida, eplerenona, espironolactonema, triamtereno, digoxina y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades de la invención, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor de angiotensina–neprilisina (ARNi).

[0034] En algunas modalidades de la invención, el agente terapéutico adicional se selecciona de un corticoesteroide, un modificador de leucotrienos, un broncodilatador y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades de la invención, el agente terapéutico adicional se selecciona de fluticasona, budesonida, mometasona, beclometasona, ciclesonida, furoato de fluticasona, prednisona, metilprednisolona, montelukast, zafirlukast, zileutona, un agonista beta de acción prolongada, un agonista beta de acción corta , teofilina e ipratropio, y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades de la invención, el agente terapéutico adicional se selecciona de salmeterol, formoterol, albuterol y levalbuterol, y combinaciones de los mismos.

[0035] En algunas modalidades de la invención, el agente terapéutico adicional se selecciona de un antagonista de receptor adrenérgico beta, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, un agonista de receptor adrenérigico alfa 2, un parasimpaticomimético, un análogo de prostaglandina, un inhibidor de quinasa rho y combinaciones de los mismos, y sus combinaciones. En algunas modalidades de la invención, el agente terapéutico adicional se selecciona de timolol, levobunolol, metipranolol, carteolol, betaxolol, acetazolamida, dorzolamida, brinzolamida, metazolamida, brimonidina, apraclonidina, un colinomimético, latanoprost, bunod latanoprosteno, travoprost, bimatoprost, tafluprost, netarsudil y ripasudil, y combinaciones de los mismos.

[0036] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un método para tratar un trastorno o una enfermedad asociados con la actividad del receptor de péptido natriurético en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descriptos en esta memoria, o una composición farmacéutica o combinación como se describe en la presente memoria.

[0037] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un método para tratar un trastorno cardiovascular en un sujeto que lo necesita, donde el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos descriptos aquí o cualquiera de las composiciones farmacéuticas o combinaciones descriptas aquí.

[0038] En algunas modalidades de la invención, el trastorno cardiovascular se selecciona de: hipertensión, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias (CAD, conforme a sus siglas en inglés), cardiopatía isquémica (IHD, conforme a sus siglas en inglés), estenosis mitral y regurgitación, angina, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, disritmia cardíaca, fibrilación auricular (AF, conforme a sus siglas en inglés), aparición nueva de fibrilación auricular, fibrilación auricular recurrente, fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización plaquetaria e infarto de miocardio (MI, conforme a sus siglas en inglés).

[0039] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un método para tratar insuficiencia cardíaca, miocardiopatía hipertrófica (HCM, conforme a sus siglas en inglés), hipertensión, preeclampsia, asma, glaucoma y/o síndrome de liberación de citocinas en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a el sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos descriptos en el presente documento o cualquiera de las composiciones farmacéuticas o combinaciones descriptas en el presente documento.

[0040] En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca, en donde la insuficiencia cardíaca se selecciona de una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca después de infarto agudo de miocardio, o insuficiencia cardíaca descompensada aguda. En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene miocardiopatía hipertrófica, en donde la miocardiopatía hipertrófica es hipertrofia ventricular. En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene hipertensión, en donde la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente, enfermedad cardíaca hipertensiva, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente e hipertensión arterial pulmonar. En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene hipertensión, en donde la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente o enfermedad cardíaca hipertensiva.

[0041] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un método para tratar un trastorno renal en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos descriptos aquí o cualquiera de las composiciones farmacéuticas o combinaciones descriptas aquí. En algunas modalidades de la invención, el trastorno renal se selecciona de: insuficiencia renal diabética, insuficiencia renal no diabética, falla o insuficiencia renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, lesión renal aguda, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, conforme a sus siglas en inglés), disfunción endotelial, disfunción diastólica, fibrosis renal y enfermedad renal poliquística (PKD).

[0042] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un uso de cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos descriptos aquí o cualquiera de las composiciones farmacéuticas o combinaciones descriptas aquí, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad asociados con la actividad del receptor de péptido natriurético en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

[0043] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un uso de cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos descriptos aquí o cualquiera de las composiciones farmacéuticas o combinaciones descriptas aquí, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cardiovascular en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

[0044] En algunas modalidades de la invención, el trastorno cardiovascular se selecciona de: hipertensión, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias (CAD), cardiopatía isquémica (IHD), estenosis mitral y regurgitación, angina, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, disritmia cardíaca, fibrilación auricular (AF), nuevo inicio de fibrilación auricular, fibrilación auricular recurrente, fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización plaquetaria e infarto de miocardio (MI).

[0045] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un uso de cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos descriptos aquí o cualquiera

de las composiciones farmacéuticas o combinaciones descriptas aquí, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, miocardiopatía hipertrófica (HCM), hipertensión, preeclampsia, asma, glaucoma y/o síndrome de liberación de citoquinas en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

[0046] En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca, y la insuficiencia cardíaca se selecciona de una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca después de infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca aguda descompensada. En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene miocardiopatía hipertrófica, en donde la miocardiopatía hipertrófica es hipertrofia ventricular. En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene hipertensión, en donde la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente, enfermedad cardíaca hipertensiva, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente e hipertensión arterial pulmonar. En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene hipertensión, en donde la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente o enfermedad cardíaca hipertensiva.

[0047] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un uso de cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos descriptos aquí o cualquiera de las composiciones farmacéuticas o combinaciones descriptas aquí, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno renal en un sujeto que necesita dicho tratamiento. En algunas modalidades de la invención, el trastorno renal se selecciona de: insuficiencia renal diabética, insuficiencia renal no diabética, insuficiencia o falla renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, lesión renal aguda, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, fibrosis renal y enfermedad renal poliquística (PKD).

[0048] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo descripto aquí o cualquiera de las composiciones farmacéuticas o combinaciones descriptas aquí, para el uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad asociados con la actividad del receptor de péptido natriurético en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

[0049] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo descripto aquí o cualquiera de las composiciones farmacéuticas o combinaciones descriptas aquí, para usar en el tratamiento de un trastorno cardiovascular en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

[0050] En algunas modalidades de la invención, el trastorno cardiovascular se selecciona de: hipertensión, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias (CAD), cardiopatía isquémica (IHD), estenosis mitral y regurgitación, angina, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, disritmia cardíaca, fibrilación auricular (AF), aparición nueva de fibrilación auricular, fibrilación auricular recurrente, fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización plaquetaria e infarto de miocardio (MI).

[0051] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo descripto aquí o cualquiera de las composiciones farmacéuticas o combinaciones descriptas aquí, para uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca, miocardiopatía hipertrófica (HCM), hipertensión, preeclampsia , asma, glaucoma y/o síndrome de liberación de citoquinas en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

[0052] En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca, y la insuficiencia cardíaca se selecciona de una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca después de infarto agudo de miocardio, o insuficiencia cardíaca descompensada aguda. En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene miocardiopatía hipertrófica, en donde la miocardiopatía hipertrófica es hipertrofia ventricular. En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene hipertensión, en donde la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente, enfermedad cardíaca hipertensiva, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente e hipertensión arterial pulmonar. En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene hipertensión, en donde la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente o enfermedad cardíaca hipertensiva.

[0053] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo descripto aquí o cualquiera de las composiciones farmacéuticas o combinaciones descriptas aquí, para uso en el tratamiento de un

trastorno renal en un sujeto que necesita dicho tratamiento. En algunas modalidades de la invención, el trastorno renal se selecciona de: insuficiencia renal diabética, insuficiencia renal no diabética, falla o insuficiencia renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, lesión renal aguda, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, fibrosis renal y enfermedad renal poliquística (PKD).

[0054] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un método para tratar un trastorno o una enfermedad asociados con la actividad del receptor del péptido natriurético en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende: medios para unir el receptor del péptido natriurético 1 (NPR1) y la activación de NPR1 en ausencia de ANP; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0055] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un método para tratar un trastorno cardiovascular en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende: medios para unir el receptor del péptido natriurético 1 (NPR1) y activar NPR1 en ausencia de ANP; y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades de la invención, el trastorno cardiovascular se selecciona de: hipertensión, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias (CAD), enfermedad cardíaca isquémica (IHD), estenosis mitral y regurgitación, angina, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, disritmia cardíaca, fibrilación auricular (AF), aparición nueva de fibrilación auricular, fibrilación auricular recurrente, fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización plaquetaria e infarto de miocardio (MI).

[0056] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un método para tratar insuficiencia cardíaca, miocardiopatía hipertrófica (HCM), hipertensión, preeclampsia, asma, glaucoma y/o síndrome de liberación de citoquinas en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende: medios para unir el receptor del péptido natriurético 1 (NPR1) y activar NPR1 en ausencia de ANP; y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca, en la que la insuficiencia cardíaca se selecciona de

una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca después de infarto de miocardio agudo, o insuficiencia cardíaca descompensada aguda. En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene miocardiopatía hipertrófica, en donde la miocardiopatía hipertrófica es hipertrofia ventricular. En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene hipertensión, en donde la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente, enfermedad cardíaca hipertensiva, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente e hipertensión arterial pulmonar. En algunas modalidades de la invención, el sujeto tiene hipertensión, en donde la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente o enfermedad cardíaca hipertensiva.

[0057] En un aspecto de la invención, se proporciona aquí un método para tratar un trastorno renal en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende: medios para unir el receptor del péptido natriurético 1 (NPR1) y activar NPR1 en ausencia de ANP; y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades de la invención, el trastorno renal se selecciona de: insuficiencia renal diabética, insuficiencia renal no diabética, falla o insuficiencia renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, lesión renal aguda, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, fibrosis renal y enfermedad renal poliquística (PKD). En algunas modalidades de la invención, dichos medios para la unión y activación son no competitivos con ANP. En algunas modalidades de la invención, dichos medios para la unión y activación son competitivos con ANP. En algunas modalidades de la invención, dichos medios para la unión y activación son adicionalmente capaces de estabilizar el complejo ANP–NPR1.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS.

[0058] La Figura 1 es un conjunto de gráficos que muestran los resultados de los anticuerpos candidatos WW01, WW02, WW03, WW04 y WW06 que se unen a los siguientes antígenos (análisis ELISA): NPR1 humano, mutante NPR1 humano constitutivamente activo (W74R), NPR1 de rata y NPR3 humano (contraobjetivo), tanto en ausencia como en presencia de un exceso molar de 250 veces de ANP.

[0059] La Figura 2 es un conjunto de gráficos que muestran los resultados del análisis de citometría de flujo de los anticuerpos candidatos WW01, WW02, WW03, WW04 y WW06 para unirse a células CHO–K1 que expresan NPR1 humano en ausencia y presencia de una concentración saturante de ANP y en células CHO–K1 parentales.

[0060] La Figura 3 es una representación gráfica de un ensayo sobre la base de la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET, conforme a sus siglas en inglés), en el que los anticuerpos específicos de NPR1 compitieron con ANP para unirse a NPR1. En este ensayo sobre la base de FRET, se usó estreptavidina marcada con Eu (para la medición de IgG) o anticuerpo anti–hFc marcado con Eu (para la medición de FabCys) como donante de energía, mientras que se utilizó ANP marcado con Cy5 como aceptor.

[0061] La Figura 4 es un conjunto de gráficos que muestran los resultados de los análisis de competición ANP de los candidatos WW01, WW02, WW03, WW04 y WW06 usando el ensayo sobre la base de FRET representado en la Figura 3.

[0062] La Figura 5 es un conjunto de gráficos que representan los resultados de análisis de actividad funcional de candidatos WW01, WW02, WW03, WW04 y WW06 en un ensayo de producción celular de cGMP usando células CHO–K1 que expresan NPR1 humano. Los resultados representan la producción celular de cGMP [nM] en ausencia o presencia de ANP 0,075 nM.

[0063] La Figura 6 es un conjunto de gráficos que representan los resultados de los análisis de actividad funcional del candidato WW06 en formato IgG o FabCys en un ensayo de producción de cGMP celular usando células CHO–K1 que expresan NPR1 humano. Los resultados representan la producción celular de cGMP [nM] en ausencia o presencia de ANP 0,075 nM.

[0064] La Figura 7 demuestra los resultados del cribado SET (afinidad hNPR1) de 82 derivados HuCAL® mejorados únicos de HCDR2 o LCDR3 sobre la base del anticuerpo parental.

[0065] La Figura 8 demuestra los resultados del cribado SET (afinidad del complejo hNPR1–ANP) de 82 derivados HuCAL® mejorados únicos de HCDR2 o LCDR3 sobre la base del anticuerpo parental.

[0066] La Figura 9 es un conjunto de gráficos que muestran los resultados de los anticuerpos candidatos XX01–XX08, XX10 y XX12 que se unen a los siguientes antígenos (análisis ELISA): NPR1 humano, mutante NPR1 humano constitutivamente activo

(W74R), NPR1 de rata y NPR3 humano (contraobjetivo) en ausencia o en presencia de un exceso molar de 250 veces de ANP.

[0067] La Figura 10 es un conjunto de gráficos que muestran los resultados del análisis de citometría de flujo de los anticuerpos candidatos XX01–XX08, XX10 y XX12 para la unión a células CHO–K1 que expresan NPR1 humano en ausencia o presencia de una concentración saturante de ANP y en células parentales CHO–K1.

[0068] La Figura 11 es un conjunto de gráficos que muestran los resultados de los análisis de competencia ANP de los candidatos XX01–XX07, XX10 y XX12 usando el ensayo sobre la base de FRET representado en la Figura 3.

[0069] La Figura 12 es un conjunto de gráficos que representan los resultados de los análisis de actividad funcional de los candidatos XX01–XX08, XX10 y XX12 en un ensayo de producción de cGMP celular usando células CHO–K1 que expresan NPR1 humano. Los resultados representan la producción celular de cGMP [nM] en ausencia o presencia de ANP 0,075 nM.

[0070] La Figura 13 es un conjunto de gráficos que representan los resultados de los análisis de actividad funcional de candidatos XX06 y XX16 junto con ANP de ligando natural en un ensayo de producción de cGMP celular usando células CHO–K1 que expresan NPR1 humano. Los resultados representan la producción celular de cGMP [nM] en ausencia o presencia de ANP 0,075 nM.

[0071] La Figura 14 es un gráfico que representa los resultados de los análisis de actividad funcional del candidato XX16 junto con ANP de ligando natural en un ensayo de producción de cGMP celular usando células CHO–K1 que expresan NPR1 humano. Los resultados representan la producción celular de cGMP [nM] en función de ANP o XX16.

[0072] La Figura 15 es una representación gráfica de la estructura cristalina de Fab06 (el anticuerpo WW06 en formato Fab) en complejo con el dominio extracelular hNPR1.

[0073] La Figura 16 es una representación gráfica de la conformación del dominio extracelular de hNPR1 como estaría en complejo con Fab06. Los Fab06 se eliminaron de esta representación para revelar más claramente la conformación de hNPR1 inducida por la unión de Fab. W74R se muestra en el espacio de relleno.

[0074] La Figura 17 es una representación gráfica de la estructura cristalina del dominio extracelular hNPR1 en complejo con ANP (izquierda) y la estructura cristalina de Fab16 (el anticuerpo XX16 en formato Fab) en complejo con dominio extracelular hNPR1 (derecha) con W74 mostrado en el espacio de relleno.

[0075] La Figura 18 es un conjunto de gráficos que representan los resultados de los análisis de actividad funcional del candidato WW06 en un ensayo de producción de cGMP celular usando cuando se probó en células CHO–K1 que expresan hNPR1 W74R/C232T (mutante constitutivamente activo; panel A) en comparación con WT hNPR1 (panel B).

[0076] La Figura 19 es un conjunto de gráficos que muestran los resultados de la unión de los candidatos de anticuerpos YY01–YY07 a los siguientes antígenos (análisis ELISA): NPR1 humano, mutante NPR1 humano constitutivamente activo (W74R), NPR1 de rata y NPR3 humano (contraobjetivo) en ausencia o en presencia de un exceso molar de 250 veces de ANP.

[0077] La Figura 20 es un conjunto de gráficos que muestran los resultados del análisis de citometría de flujo de los anticuerpos candidatos YY01–YY07 para la unión a células CHO–K1 que expresan NPR1 humano en ausencia o presencia de una concentración saturante de ANP y en células CHO K1 parentales.

[0078] La Figura 21 es un conjunto de gráficos que muestran los resultados de los análisis de competencia ANP de los candidatos YY01–YY07 usando el ensayo sobre la base de FRET representado en la Figura 3.

[0079] La Figura 22 es un conjunto de gráficos que representan los resultados de análisis de actividad funcional de candidatos YY01–YY07 en un ensayo de producción de cGMP celular usando células CHO–K1 que expresan NPR1 humano. Los resultados representan la producción celular de cGMP [nM] en ausencia o presencia de ANP 0,075 nM.

[0080] La Figura 23 es un conjunto de gráficos que representan los resultados de los análisis de actividad funcional de los candidatos YY05 e YY07 en formato IgG o FabCys en un ensayo de producción de cGMP celular usando células CHO–K1 que expresan NPR1 humano. Los resultados representan la producción celular de cGMP [nM] en ausencia o presencia de ANP 0,075 nM.

[0081] La Figura 24 demuestra los resultados del cribado SET (afinidad hNPR1) de 112 derivados Ylanthia® mejorados únicos de HCDR1/2 o LCDR3 sobre la base del anticuerpo parental.

[0082] La Figura 25 demuestra los resultados del cribado SET (afinidad del complejo hNPR1–ANP) de 112 derivados Ylanthia® mejorados únicos de HCDR1/2 o LCDR3 sobre la base del anticuerpo parental.

[0083] La Figura 26 es un conjunto de gráficos que representan la concentración plasmática de cGMP (nM) a lo largo del tiempo en ratones hNPR1 Tg a los que se les administró por vía intravenosa 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg del Fab WW06.

[0084] La Figura 27 es un gráfico que representa la concentración de anticuerpo a lo largo del tiempo en ratones hNPR1 Tg a los que se les administró por vía intravenosa 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg del Fab WW06.

[0085] La Figura 28 es un conjunto de gráficos que demuestran los resultados de la administración subcutánea del vehículo, 0,3 mg/kg XX16, o 3 mg/kg XX16 una vez cada dos semanas en ratones de tipo salvaje o de noqueo ANP (ANP KO) sobre la relación de peso cardíaco/peso corporal (izquierda) y los niveles plasmáticos de NT–proBNP (pg/mL; derecha). Las medidas se tomaron dos semanas después de la segunda administración.

[0086] La Figura 29 es un conjunto de gráficos que demuestran los resultados de una única administración intravenosa de vehículo, 0,3 mg/kg XX16, o 1 mg/kg de XX16, sobre la tensión arterial (media de tensión arterial; izquierda) y la tasa de flujo urinario (derecha) en ratas hipertensivas (propensas a accidente cerebrovascular de rata hipertensiva espontánea, SHRsp). Las mediciones se tomaron tres horas después de la administración intravenosa.

[0087] La Figura 30 es un conjunto de gráficos que demuestran los resultados de una administración subcutánea única de 0,1, 0,3, 1, 3, 10 o 30 mg/kg de XX16 en ratas normales implantadas por telemetría, sobre la media de la tensión arterial (MAP; arriba) y cGMP en plasma (abajo) en función del tiempo.

[0088] La Figura 31 es un conjunto de gráficos que representan los resultados de los análisis de actividad funcional del WW03 candidato y un anticuerpo de comparación (anticuerpo 5591–IgG de la Solicitud PCT Nro. WO2010/065293A1) en un ensayo de producción de cGMP celular usando células CHO–K1 que expresan NPR1 humano o células de rata que expresan NPR1 de rata. Los resultados representan la producción celular de cGMP [nM] en ausencia o presencia de ANP 0,075 nM (humano o rata).

DEFINICIONES GENERALES.

[0089] A fin de que la presente descripción pueda entenderse más fácilmente, primero se definen ciertos términos. Se establecen definiciones adicionales a lo largo de la descripción detallada según sea necesario.

[0090] A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta memoria, las palabras "comprenden" y "contienen" y variaciones de las palabras, por ejemplo "que comprende" y "que comprenden", significan "que incluyen, sin limitación", y no excluye otros componentes, números enteros o pasos. Además, el singular abarca el plural, a menos que el contexto requiera lo contrario: en particular, cuando se usa el artículo indefinido, la memoria debe entenderse de modo de contemplar la pluralidad y la singularidad, a menos que el contexto requiera lo contrario.

[0091] Como se usa en el presente documento, "NPR1" y "proteína NPR1" se refieren al receptor de péptido natriurético 1. Esta proteína también se conoce como receptor de péptido natriurético auricular tipo A (ANP–A, ANPR–A o NPR–A) y guanilato ciclasa A (GC–A). En algunas modalidades, el NPR1 mencionado es NPR1 humano. En algunas modalidades, el NPR1 humano tiene el número de acceso UniProt P16066 o el número de acceso GenBank EAW53284.1 (SEQ ID NO: 1). En algunas modalidades, el NPR1 al que se hace referencia es NPR1 de ratón (*Mus musculus*). En algunas modalidades, el NPR1 de ratón tiene el número de secuencia de referencia NCBI NP_032753.5 (SEQ ID NO: 2). En algunas modalidades, el NPR1 mencionado es NPR1 de rata (*Rattus norvegicus*). En algunas modalidades, el NPR1 de rata tiene el número de secuencia de referencia NCBI NP_036745.1 (SEQ ID NO: 3). Las proteínas NPR1 ejemplares se muestran en la Tabla 1. Cuando un mutante W74R o constitutivamente activo se discute en este documento, este mutante se refiere a Trp en el aminoácido 74 de la proteína NPR1 humana madura, que también puede denominarse el Trp en el aminoácido 106 de la proteína hNPR1 mostrada en SEQ ID NO: 1.

**Tabla 1. Secuencias de proteína NPR1.**

| SEQ ID NO: | Animal | Secuencia (aminoácido) |
|---|---|---|
| 1 | Humano | MPGPRRPAGSRLRLLLLLLLPPLLLLLRGSHAGNLTVAVVLP LANTSYPWSWARVGPAVELALAQVKARPDLLPGWTVRTVL GSSENALGVCSDTAAPLAAVDLKWEHNPAVFLGPGCVYAA APVGRFTAHWRVPLLTAGAPALGFGVKDEYALTTRAGPSY AKLGDFVAALHRRLGWERQALMLYAYRPGDEEHCFFLVEG LFMRVRDRLNITVDHLEFAEDDLSHYTRLLRTMPRKGRVIYI CSSPDAFRTLMLLALEAGLCGEDYVFFHLDIFGQSLQGGQG PAPRRPWERGDGQDVSARQAFQAAKIITYKDPDNPEYLEFL |

| | | |
|---|---|---|
| | | KQLKHLAYEQFNFTMEDGLVNTIPASFHDGLLLYIQAVTETL<br>AHGGTVTDGENITQRMWNRSFQGVTGYLKIDSSGDRETDF<br>SLWDMDPENGAFRVVLNYNGTSQELVAVSGRKLNWPLGY<br>PPPDIPKCGFDNEDPACNQDHLSTLEVLALVGSLSLLGILIVS<br>FFIYRKMQLEKELASELWRVRWEDVEPSSLERHLRSAGSRL<br>TLSGRGSNYGSLLTTEGQFQVFAKTAYYKGNLVAVKRVNR<br>KRIELTRKVLFELKHMRDVQNEHLTRFVGACTDPPNICILTE<br>YCPRGSLQDILENESITLDWMFRYSLTNDIVKGMLFLHNGAI<br>CSHGNLKSSNCVVDGRFVLKITDYGLESFRDLDPEQGHTVY<br>AKKLWTAPELLRMASPPVRGSQAGDVYSFGIILQEIALRSGV<br>FHVEGLDLSPKEIIERVTRGEQPPFRPSLALQSHLEELGLLM<br>QRCWAEDPQERPPFQQIRLTLRKFNRENSSNILDNLLSRME<br>QYANNLEELVEERTQAYLEEKRKAEALLYQILPHSVAEQLKR<br>GETVQAEAFDSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQVVTLLNDLY<br>TCFDAVIDNFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGRLHACEVA<br>RMALALLDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLK<br>MPRYCLFGDTVNTASRMESNGEALKIHLSSETKAVLEEFGG<br>FELELRGDVEMKGKGKVRTYWLLGERGSSTRG |
| 2 | Ratón | MPGSRRVRPRLRALLLLPPLLLLRSGHASDLTVAVVLPLTNT<br>SYPWSWARVGPAVELALGRVKARPDLLPGWTVRMVLGSS<br>ENAAGVCSDTAAPLAAVDLKWEHSPAVFLGPGCVYSAAPV<br>GRFTAHWRVPLLTAGAPALGIGVKDEYALTTRTGPSHVKLG<br>DFVTALHRRLGWEHQALVLYADRLGDDRPCFFIVEGLYMRV<br>RERLNITVNHQEFVEGDPDHYTKLLRTVQRKGRVIYICSSPD<br>AFRNLMLLALDAGLTGEDYVFFHLDVFGQSLQGAQGPVPR<br>KPWERDDGQDRRARQAFQAAKIITYKEPDNPEYLEFLKQLK<br>LLADKKFNFTMEDGLKNIIPASFHDGLLLYVQAVTETLAQGG<br>TVTDGENITQRMWNRSFQGVTGYLKIDRNGDRDTDFSLWD<br>MDPETGAFRVVLNFNGTSQELMAVSEHRLYWPLGYPPPDI<br>PKCGFDNEDPACNQDHFSTLEVLALVGSLSLVSFLIVSFFIY<br>RKMQLEKELVSELWRVRWEDLQPSSLERHLRSAGSRLTLS<br>GRGSNYGSLLTTEGQFQVFAKTAYYKGNLVAVKRVNRKRIE<br>LTRKVLFELKHMRDVQNEHLTRFVGACTDPPNICILTEYCPR |

| | | |
|---|---|---|
| | | GSLQDILENESITLDWMFRYSLTNDIVKGMLFLHNGAIGSHG<br>NLKSSNCVVDGRFVLKITDYGLESFRDPEPEQGHTLFAKKL<br>WTAPELLRMASPPARGSQAGDVYSFGIILQEIALRSGVFYVE<br>GLDLSPKEIIERVTRGEQPPFRPSMDLQSHLEELGQLMQRC<br>WAEDPQERPPFQQIRLALRKFNKENSSNILDNLLSRMEQYA<br>NNLEELVEERTQAYLEEKRKAEALLYQILPHSVAEQLKRGET<br>VQAEAFDSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQVVTLLNDLYTCF<br>DAVIDNFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGQLHAREVARMA<br>LALLDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPR<br>YCLFGDTVNTASRMESNGEALRIHLSSETKAVLEEFDGFEL<br>ELRGDVEMKGKGKVRTYWLLGERGCSTRG |
| | 3 | Rata | MPGSRRVRPRLRALLLLPPLLLLRGGHASDLTVAVVLPLTNT<br>SYPWSWARVGPAVELALARVKARPDLLPGWTVRMVLGSS<br>ENAAGVCSDTAAPLAAVDLKWEHSPAVFLGPGCVYSAAPV<br>GRFTAHWRVPLLTAGAPALGIGVKDEYALTTRTGPSHVKLG<br>DFVTALHRRLGWEHQALVLYADRLGDDRPCFFIVEGLYMRV<br>RERLNITVNHQEFVEGDPDHYPKLLRAVRRKGRVIYICSSPD<br>AFRNLMLLALNAGLTGEDYVFFHLDVFGQSLKSAQGLVPQK<br>PWERGDGQDRSARQAFQAAKIITYKEPDNPEYLEFLKQLKL<br>LADKKFNFTVEDGLKNIIPASFHDGLLLYVQAVTETLAQGGT<br>VTDGENITQRMWNRSFQGVTGYLKIDRNGDRDTDFSLWDM<br>DPETGAFRVVLNYNGTSQELMAVSEHKLYWPLGYPPPDVP<br>KCGFDNEDPACNQDHFSTLEVLALVGSLSLISFLIVSFFIYRK<br>MQLEKELVSELWRVRWEDLQPSSLERHLRSAGSRLTLSGR<br>GSNYGSLLTTEGQFQVFAKTAYYKGNLVAVKRVNRKRIELT<br>RKVLFELKHMRDVQNEHLTRFVGACTDPPNICILTEYCPRG<br>SLQDILENESITLDWMFRYSLTNDIVKGMLFLHNGAICSHGN<br>LKSSNCVVDGRFVLKITDYGLESFRDPEPEQGHTLFAKKLW<br>TAPELLRMASPPARGSQAGDVYSFGIILQEIALRSGVFYVEG<br>LDLSPKEIIERVTRGEQPPFRPSMDLQSHLEELGQLMQRCW<br>AEDPQERPPFQQIRLALRKFNKENSSNILDNLLSRMEQYAN<br>NLEELVEERTQAYLEEKRKAEALLYQILPHSVAEQLKRGETV<br>QAEAFDSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQVVTLLNDLYTCFD |

| | | |
|---|---|---|
| | | AVIDNFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGQLHAREVARMAL ALLDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPRY CLFGDTVNTASRMESNGEALKIHLSSETKAVLEEFDGFELEL RGDVEMKGKGKVRTYWLLGERGCSTRG |

[0092] En diversas modalidades, los anticuerpos anti–NPR1 y los fragmentos de unión a antígeno descriptos en este documento son capaces de unirse a NPR1 y activar NPR1 en ausencia de ANP. En virtud de esta actividad, los anticuerpos anti–NPR1 y los fragmentos de unión a antígeno descriptos pueden ser útiles para tratar afecciones, enfermedades y trastornos no deseados, incluidos trastornos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca (incluyendo, entre otros, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca después de infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca descompensada aguda), enfermedad de las arterias coronarias (CAD), cardiopatía isquémica (IHD), estenosis mitral y regurgitación, angina, miocardiopatía hipertrófica (p. ej., hipertrofia ventricular), miocardiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, disritmia cardíaca, fibrilación auricular (AF), inicio nuevo de fibrilación auricular, fibrilación auricular recurrente, fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización plaquetaria o infarto de miocardio (MI), hipertensión (p. ej., hipertensión resistente, enfermedad cardíaca hipertensiva, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente o hipertensión arterial pulmonar), preeclampsia, asma, glaucoma, síndrome de liberación de citoquinas y/o un trastorno renal (p. ej., insuficiencia renal diabética, insuficiencia renal no diabética, insuficiencia o falla renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, lesión renal aguda, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y etapa terminal enfermedad renal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, fibrosis renal y enfermedad renal poliquística (PKD).

[0093] El término "anticuerpo" como se usa en el presente documento se refiere a un anticuerpo completo o fragmento de unión a antígeno del mismo. Un anticuerpo completo es una glicoproteína que comprende por lo menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces de disulfuro. Cada cadena pesada está compuesta por una región variable de la cadena pesada (abreviada aquí como VH) y una

región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada está compuesta por tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está compuesta por una región variable de la cadena ligera (abreviada aquí como VL) y una región constante de la cadena ligera. La región constante de la cadena ligera se compone de un dominio, CL. Las regiones VH y VL se pueden subdividir además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones de marco (FR). Cada VH y VL se compone de tres CDR y cuatro FR dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a los tejidos o factores del huésped, incluidas diversas células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (Clq) del sistema de complemento clásico. El término "anticuerpo" incluye, sin limitación, anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos camelizados y anticuerpos quiméricos. Los anticuerpos pueden ser de cualquier isotipo/clase (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY) o subclase (por ejemplo, $IgG_1$, $IgG_2$, $IgG_3$, $IgG_4$, $IgA_1$ e $IgA_2$).

[0094] El término "fragmento de unión a antígeno" se refiere a un fragmento de un anticuerpo intacto que conserva la capacidad de unirse específicamente a un antígeno dado (por ejemplo, NPR1) y/o proporcionar una función del anticuerpo intacto. Dichos fragmentos incluyen fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos monovalentes que consisten en los dominios VL, VH, CL y CH1; fragmentos F(ab')2, fragmentos bivalentes que comprenden dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región de bisagra; un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH, un fragmento Fv de cadena única (scFv) que consiste en los dominios VL y VH conectados por una secuencia enlazadora; y un fragmento de anticuerpo de dominio único (dAb) (Ward et al., 1989 Nature 341: 544–546), que consiste en un dominio VH o un dominio VL.

[0095] El término "anticuerpo monocatenario", "Fv monocatenario " o "scFv" se refiere a una molécula que comprende un dominio variable de cadena pesada de anticuerpo (o región; VH) y un dominio variable de cadena ligera de anticuerpo (o región; VL ) conectados por un enlazador. Dichas moléculas scFv pueden tener las estructuras

generales: NH2–VL–enlazador–VH–COOH o NH2–VH–enlazador–VL–COOH. Se puede usar cualquier enlazador adecuado. Holliger et al. describen un conjunto no limitativo de enlazadores que pueden usarse en tales anticuerpos monoclonales (1993), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444–6448, Alfthan et al. (1995), Protein Eng. 8: 725–731, Choi et al. (2001), Eur. J. Immunol. 31: 94–106, Hu y col. (1996), Cancer Res. 56: 3055–3061, Kipriyanov et al. (1999), J. Mol. Biol. 293: 41–56 y Roovers et al. (2001), Cancer Immunol; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito. Dichos anticuerpos monocatenarios también están destinados a estar incluidos en el término "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo. Estos fragmentos de anticuerpos se obtienen usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica, y los fragmentos se seleccionan por su utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos. Sin limitación, se puede producir un fragmento de unión a antígeno por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, los diversos fragmentos de unión a antígeno descriptos en el presente documento pueden ser producidos mediante modificación enzimática o química de anticuerpos intactos, sintetizados de novo usando metodologías de ADN recombinante (por ejemplo, Fv monocatenario), o identificados usando genotecas de presentación de fagos (ver, por ejemplo, Pini y Bracci, Curr Protein Pept Sci 2000; 1 (2): 155–69, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito). Los fragmentos de unión a antígeno se seleccionan por su utilidad (por ejemplo, afinidad de unión, actividad) de la misma manera que los anticuerpos intactos.

[0096] Los fragmentos de unión a antígeno también pueden incorporarse en anticuerpos de dominio único, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, v–NAR y bis–scFv (véase, por ejemplo, Hollinger y Hudson, 2005, Nature Biotechnology, 23, 9, 1126–1136, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito). Las porciones de unión a antígeno de los anticuerpos pueden injertarse en andamios sobre la base de polipéptidos tales como Fibronectina tipo III (Fn3) (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Nro. 6.703.199, que describe monocuerpos de polipéptidos de fibronectina, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito).

[0097] Los fragmentos de unión a antígeno pueden incorporarse en moléculas de cadena única que comprenden un par de segmentos Fv en tándem (VH–CH1–VH–CH1) que, junto con polipéptidos de cadena ligera complementarios, forman un par de regiones de unión a antígeno (ver Zapata et al. ., 1995 Protein Eng. 8 (10): 1057–1062; y la Patente de

los Estados Unidos Nro. 5.641.870; el contenido de cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia para este propósito).

[0098] El término "aislado" significa, a lo largo de esta memoria descriptiva, que la inmunoglobulina, el anticuerpo o el polinucleótido, según sea el caso, existe en un medio físico distinto del que puede ocurrir en la naturaleza. Por ejemplo, un polinucleótido o polipéptido natural presente en un organismo vivo no está aislado, pero el mismo polinucleótido o polipéptido, separado de algunos o de todos los materiales coexistentes en el organismo vivo, está aislado.

[0099] El término "anticuerpo aislado", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo que se ha identificado y separado de uno o más (por ejemplo, la mayoría) de los componentes (en peso) de su entorno fuente, por ejemplo, de los componentes de un cultivo celular de hibridoma o un cultivo celular diferente que se usó para su producción (por ejemplo, células productoras que incluyen, sin limitación, las células huéspedes ejemplares descriptas en el presente documento que expresan recombinantemente el anticuerpo). La separación se realiza de modo de eliminar de manera suficiente los componentes que de otro modo podrían interferir con la idoneidad del anticuerpo para las aplicaciones deseadas (por ejemplo, para el uso terapéutico de un anticuerpo anti–NPR1). Los métodos para preparar anticuerpos aislados son conocidos en la técnica e incluyen la cromatografía de proteína A, la cromatografía de intercambio aniónico, la cromatografía de intercambio catiónico, la filtración de retención de virus y la ultrafiltración.

[0100] En toda esta memoria descriptiva, las regiones determinantes de complementariedad ("CDR") se definen de acuerdo con la definición de Kabat, a menos que se especifique que las CDR se definen de acuerdo con otra definición. Los límites precisos de la secuencia de aminoácidos de una CDR determinada se pueden determinar utilizando cualquiera de una cantidad de esquemas bien conocidos, incluidos los descriptos por Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5$^{th}$ Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (esquema de numeración "Kabat"), Al–Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927–948 (esquema de numeración "Chothia") y numeración ImMunoGenTics (IMGT) ( Lefranc, M.–P., The Immunologist, 7, 132–136 (1999); Lefranc, M.–P. et al., Dev. Comp. Immunol., 27, 55–77 (2003) (esquema de numeración "IMGT"); los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito. Por ejemplo, para formatos clásicos,

de acuerdo con Kabat, los residuos de aminoácidos de CDR en el dominio variable de la cadena pesada (VH) están numerados 31–35 (HCDR1 ), 50–65 (HCDR2) y 95–102 (HCDR3); y los residuos de aminoácidos de CDR en el dominio variable de la cadena ligera (VL) están numerados 24–34 (LCDR1), 50–56 (LCDR2) y 89 –97 (LCDR3). De acuerdo con Chothia, los aminoácidos de CDR en el VH están numerados 26–32 (HCDR1), 52–56 (HCDR2) y 95–102 (HCDR3); y los residuos de aminoácidos en VL están numerados 26– 32 (LCDR1), 50–52 (LCDR2) y 91–96 (LCDR3). Combinando las definiciones de CDR tanto de Kabat como de Chothia, las CDR consisten en residuos de aminoácidos 26–35 (HCDR1), 50–65 (HCDR2) y 95–102 (HCDR3) en VH humano y residuos de aminoácidos 24–34 (LCDR1), 50–56 (LCDR2) y 89–97 (LCDR3) en VL humano. De acuerdo con IMGT, los residuos de aminoácidos de CDR en el VH están numerados aproximadamente 26–35 (CDR1), 51–57 (CDR2) y 93–102 (CDR3), y los residuos de aminoácidos de CDR en el VL están numerados aproximadamente 27–32 (CDR1), 50–52 (CDR2) y 89–97 (CDR3) (numeración según "Kabat"). De acuerdo con IMGT, las regiones de CDR de un anticuerpo pueden determinarse usando el programa IMGT/DomainGap Align.

[0101] Por convención, las regiones de CDR en la cadena pesada se denominan típicamente HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y en la cadena ligera, LCDR1, LCDR2 y LCDR3. Están numeradas secuencialmente en la dirección del extremo amino al extremo carboxi.

[0102] El término "marco de anticuerpo" como se usa en el presente documento se refiere a la parte del dominio variable, o bien VL o VH, que sirve como un andamio para los bucles de unión a antígeno (CDR) de este dominio variable. En esencia, es el dominio variable sin las CDR.

[0103] Los términos "región constante" o "dominio constante" se refieren a una porción carboxi terminal de las cadenas ligera y pesada que no está directamente involucrada en la unión del anticuerpo al antígeno, pero exhibe diversas funciones efectoras, tales como la interacción con el receptor Fc. Los términos se refieren a la porción de una molécula de inmunoglobulina que tiene una secuencia de aminoácidos más conservada en relación con la otra porción de la inmunoglobulina, el dominio variable, que contiene el sitio de unión al antígeno. El dominio constante contiene los dominios CH1, CH2 y CH3 de la cadena pesada y el dominio CHL de la cadena ligera.

[0104] El término "epítopo" o "determinante antigénico" se refiere a un sitio en un antígeno al que se une específicamente una inmunoglobulina o un anticuerpo (por ejemplo, un sitio

específico en la molécula objetivo). Un epítopo típicamente incluye por lo menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 aminoácidos consecutivos o no consecutivos en una conformación espacial única. Véase, por ejemplo, *Epitope Mapping Protocolos in Methods in Molecular Biology*, vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996), cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito. Además, como se usa en el presente documento, un epítopo puede comprender una o más unidades de monosacárido de un polisacárido al que se une específicamente un anticuerpo. En aspectos específicos, un epítopo puede ser un epítopo conformacional. Ver, por ejemplo, Thompson et al., 2009, *J. of Biol. Chem.,* 51: 35621–35631, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0105] Los términos "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal" como se usan en el presente documento se refieren a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos producidos por una célula o línea celular particular, en donde los anticuerpos individuales que comprenden la población son esencialmente idénticos en secuencia, excepto posibles mutaciones naturales que pueden estar presentes en cantidades menores. Una preparación de anticuerpo monoclonal muestra una especificidad y afinidad de unión únicas para un epítopo particular. En contraste, las preparaciones de anticuerpos convencionales (policlonales) típicamente incluyen una multitud de anticuerpos dirigidos contra diferentes epítopos, o específicos para ellos. El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo como obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea, y no debe interpretarse de modo de requerir la producción del anticuerpo por ningún método particular. Los anticuerpos monoclonales (mAb) se pueden producir mediante una diversidad de técnicas, incluida la metodología convencional, por ejemplo, la técnica estándar de hibridación de células somáticas de Kohler y Milstein (Nature 1975; 256 (5517): 495–7), cuyo contenido se encuentra aquí incorporado por referencia para este propósito. También se puede obtener un anticuerpo monoclonal a partir de otros métodos adecuados, que incluyen técnicas de presentación en fagos tales como las descriptas en Clackson et al. (Nature 1991; 352 (6336): 624–8) o Marks et al. (J Mol Biol 1991; 222 (3): 581–97), cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito. El término "anticuerpo monoclonal" tampoco se limita a secuencias de anticuerpos de especies de origen particulares o de una sola especie de origen. Por lo tanto, el significado del término "anticuerpo monoclonal" abarca anticuerpos monoclonales quiméricos tales como anticuerpos monoclonales humanizados.

[0106] El término "anticuerpo quimérico", como se usa en el presente documento, se refiere a anticuerpos en los que (a) la región constante se altera, reemplaza o intercambia de manera que el sitio de unión al antígeno (región variable) se une a una región constante de un clase, función efectora y/o especie diferente o alterada; o (b) la región variable, o una porción de la misma, está alterada, reemplazada o intercambiada con una región variable, o una porción de la misma, que tiene una especificidad de antígeno diferente o alterada. Para crear un anticuerpo quimérico, las secuencias de región variable de un anticuerpo donante no humano (por ejemplo, un anticuerpo donante de ratón, conejo o rata) pueden unirse a regiones constantes humanas utilizando métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Patente de EE. UU. 4.816.567 (Cabilly et al.), cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este fin). Por ejemplo, un anticuerpo anti–NPR1 de ratón puede modificarse reemplazando su región constante con la región constante de una inmunoglobulina humana. Debido al reemplazo con una región constante humana, el anticuerpo quimérico puede retener su especificidad en el reconocimiento de NPR1 humano mientras que tiene inmunogenicidad reducida en humano, en comparación con el anticuerpo de ratón original.

[0107] Como se usa en este documento, el término "anticuerpo humanizado" se refiere a formas de anticuerpos que contienen por lo menos parte de secuencia humana y por lo menos parte de secuencia no humana. Típicamente, el anticuerpo contiene secuencias humanas y una porción menor de secuencias no humanas que confieren especificidad de unión al antígeno objetivo. Dichos anticuerpos son anticuerpos quiméricos que contienen secuencia mínima derivada de una inmunoglobulina no humana y retienen la reactividad de un anticuerpo no humano, mientras que son menos inmunogénicos en humanos. Típicamente, los anticuerpos humanizados se generan reemplazando las secuencias de la región hipervariable de un anticuerpo aceptor humano con secuencias de la región hipervariable de un anticuerpo donante no humano (por ejemplo, un anticuerpo donante de ratón, conejo o rata) que se une a un antígeno de interés (por ejemplo, NPR1). En algunos casos, las secuencias de la región de marco del anticuerpo aceptor también pueden reemplazarse con las secuencias correspondientes del anticuerpo donante (por ejemplo, a través de la maduración por afinidad). Además de las secuencias derivadas de los anticuerpos donantes y aceptores, el anticuerpo humanizado puede modificarse aún más mediante la sustitución de residuos, o bien en la región marco y/o dentro de los residuos no humanos reemplazados para refinar y optimizar la especificidad, afinidad y/o

actividad del anticuerpo, como se discute aquí. Los métodos para generar anticuerpos humanizados son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Riechmann et al. (Nature 1988; 332 (6162): 323–7); Jones et al. (Nature 1986; 321 (6069): 522–5); Patente de Estados Unidos Nro. 5.225.539 (Winter); y las Patentes Estadounidenses Números 5.530.101; 5.585.089; 5.693.762 y 6.180.370 (Queen et al.), cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia para este propósito.

[0108] El término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables en las que tanto las regiones de marco como las CDR se derivan de secuencias de origen humano. Además, si el anticuerpo contiene una región constante, la región constante también se deriva de tales secuencias humanas, por ejemplo, secuencias de línea germinal humana, o versiones mutadas de secuencias de línea germinal humana o anticuerpo que contiene secuencias de marco de consenso derivadas del análisis de secuencias de marco humanas, por ejemplo, como se describe en Knappik, et al., (2000) J Mol Biol; 296: 57–86, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito). Los anticuerpos humanos pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias humanas (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica del sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*).

[0109] Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la divulgación pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias humanas (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro*, o por mutación somática *in vivo*). Sin embargo, el término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que las secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, se han injertado en secuencias de marco humanas.

[0110] Los términos "péptido", "polipéptido" y "proteína" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos. Los términos abarcan polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos de aminoácidos son un mimético químico artificial de un aminoácido natural correspondiente, así como también polímeros de aminoácidos naturales y polímeros de aminoácidos no naturales. A menos que se indique lo contrario, una secuencia de polipéptidos particular también abarca implícitamente sus variantes conservadoramente modificadas.

[0111] El término "variante conservadoramente modificada" se aplica tanto a secuencias de aminoácidos como de ácidos nucleicos. Para secuencias de ácido nucleico, las variantes modificadas conservadoramente se refieren a aquellos ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o esencialmente idénticas, o donde el ácido nucleico no codifica una secuencia de aminoácidos, secuencias esencialmente idénticas. Debido a la degeneración del código genético, una gran cantidad de ácidos nucleicos funcionalmente idénticos codifican cualquier proteína dada. Por ejemplo, los codones GCA, GCC, GCG y GCU codifican todos el aminoácido alanina. Por lo tanto, en cada posición en la que un codón especifica una alanina, el codón se puede alterar a cualquiera de los codones correspondientes descriptos, sin alterar el polipéptido codificado. Tales variaciones de ácido nucleico son "variaciones silenciosas", que son una especie de variaciones conservadoramente modificadas. Cada secuencia de ácido nucleico en el presente documento que codifica un polipéptido también describe cada posible variación silenciosa del ácido nucleico. Un experto reconocerá que cada codón en un ácido nucleico (excepto AUG, que normalmente es el único codón para la metionina, y TGG, que normalmente es el único codón para el triptófano) puede modificarse para producir una molécula funcionalmente idéntica. Por consiguiente, cada variación silenciosa de un ácido nucleico que codifica un polipéptido está implícita en cada secuencia descripta. Para secuencias de polipéptidos, las variantes modificadas conservadoramente incluyen sustituciones, deleciones o adiciones individuales en una secuencia de polipéptidos que producen la sustitución de un aminoácido con un aminoácido químicamente similar. Las tablas de sustituciones conservadoras que proporcionan aminoácidos funcionalmente similares son bien conocidas en la técnica. Los siguientes ocho grupos contienen aminoácidos que son sustituciones conservadoras entre sí:

1) Alanina (A), Glicina (G);
2) Ácido aspártico (D), Ácido glutámico (E);
3) Asparagina (N), Glutamina (Q);
4) Arginina (R), Lisina (K);
5) Isoleucina (I), Leucina (L), Metionina (M), Valina (V);
6) Fenilalanina (F), Tirosina (Y), Triptófano (W);
7) Serina (S), Treonina (T); y
8) Cisteína (C), Metionina (M).

[0112] El término "identidad" u "homología" se refiere a una relación entre las secuencias de dos o más polipéptidos, según se determina comparando las secuencias. "Identidad" también significa el grado de relación de secuencia entre polipéptidos, según lo determinado por el número de coincidencias entre cadenas de dos o más residuos de aminoácidos. El porcentaje de "identidad" entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, el porcentaje de identidad es igual al número de posiciones idénticas/número total de posiciones x 100), teniendo en cuenta el número de espacios, y la longitud de cada espacio, que deben introducirse para una alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede lograr utilizando un algoritmo matemático. Para la comparación de secuencias, típicamente una secuencia actúa como secuencia de referencia, con la cual se comparan las secuencias de prueba. Cuando se usa un algoritmo de comparación de secuencias, las secuencias de prueba y de referencia se ingresan en una computadora, se designan las coordenadas de subsecuencia, si es necesario, y se designan los parámetros del programa del algoritmo de secuencia. Se pueden usar los parámetros predeterminados del programa, o se pueden designar parámetros alternativos. Luego, el algoritmo de comparación de secuencias calcula los porcentajes de identidades de secuencia para las secuencias de prueba en relación con la secuencia de referencia, en función de los parámetros del programa. Además, o alternativamente, las secuencias de proteínas de la presente divulgación se pueden usar además como una "secuencia de consulta" para realizar una búsqueda en bases de datos públicas para, por ejemplo, identificar secuencias relacionadas. Por ejemplo, tales búsquedas se pueden realizar utilizando el programa BLAST de Altschul et al. (J Mol Biol 1990; 215 (3): 403–10), cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0113] Dos secuencias son "sustancialmente idénticas" si dos secuencias tienen un porcentaje especificado de residuos de aminoácidos o nucleótidos que son iguales (por ejemplo, 60% de identidad, 65% de identidad, 70% de identidad, 75% de identidad, 80% de identidad, 85% de identidad, 90% de identidad, 95% de identidad o 99% de identidad en una región especificada o, cuando no se especifica, en toda la secuencia), cuando se comparan y se alinean para obtener la correspondencia máxima sobre una ventana de comparación, o región designada medida utilizando uno de los siguientes algoritmos de comparación de secuencias o mediante alineación manual e inspección visual.

Opcionalmente, la identidad existe sobre una región que tiene por lo menos alrededor de 50 nucleótidos (o 10 aminoácidos) de longitud, o existe sobre una región que tiene de 100 a 500 o 1000 o más nucleótidos (o 20, 50, 200 o más aminoácidos) de longitud.

[0114] La "afinidad" de unión se refiere a la fuerza de interacción entre el anticuerpo y el antígeno en sitios antigénicos únicos. Dentro de cada sitio antigénico, la región variable del "brazo" del anticuerpo interactúa a través de fuerzas débiles no covalentes con el antígeno en numerosos sitios. En general, cuantas más interacciones, más fuerte es la afinidad. Generalmente, dichas determinaciones pueden hacerse usando un ensayo sobre la base de células.

[0115] El término "Kasoc" o "Ka", como se usa en el presente documento, pretende referirse a la tasa de asociación de una interacción particular de molécula de unión–antígeno, mientras que el término "Kdis" o "Kd", como se usa en el presente documento, pretende referirse a la tasa de disociación de una interacción de molécula de unión–antígeno particular. El término "$K_D$", como se usa en el presente documento, pretende referirse a la constante de disociación de equilibrio, que se obtiene a partir de la relación de Kd a Ka (es decir, Kd/Ka) y se expresa como una concentración molar (M). Los valores de $K_D$ para anticuerpos pueden determinarse usando métodos bien establecidos en la técnica. Un método para determinar la $K_D$ de un anticuerpo es mediante el uso de resonancia de plasmón superficial, tal como un sistema Biacore®, o la valoración de equilibrio en solución (SET, conforme a sus siglas en inglés) (ver Friguet et al., (1985) J. Immunol. Methods, 77 (2) : 305–319, y Hanel et al., (2005) Anal. Biochem., 339 (1): 182–184), cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0116] Como se usa en el presente documento, los términos "específico", "se une específicamente" y "se une de manera específica" se refieren a una reacción de unión entre un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno (por ejemplo, un anticuerpo anti–NPR1) y un antígeno objetivo (por ejemplo, NPR1) en una población heterogénea de proteínas y otros productos biológicos. Los anticuerpos pueden evaluarse para determinar la especificidad de la unión comparando la unión a un antígeno apropiado, con la unión a un antígeno o una mezcla de antígenos irrelevante en un conjunto dado de condiciones. Si el anticuerpo se une al antígeno apropiado con por lo menos 2, 5, 7, y preferentemente 10 o más veces más afinidad que al antígeno o mezcla de antígenos irrelevante, entonces se considera que es específico. Un "anticuerpo específico" o un "anticuerpo específico de objetivo" es aquel que solo se une al antígeno objetivo (por ejemplo, NPR1), pero no se

une (o exhibe una unión mínima) a otros antígenos. En ciertas modalidades, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une específicamente al antígeno objetivo (por ejemplo, NPR1) tiene una $K_D$ de menos de $1x10^{-6}$ M, menos de $1x10^{-7}$ M, menos de $1x10^{-8}$ M, menos de $1x10^{-9}$ M, menos de $1x10^{-10}$ M, menos de $1x10^{-11}$ M, menos de $1x10^{-12}$ M, o menos de $1x10^{-13}$ M. En ciertas modalidades, el $K_D$ es de alrededor de 1 pM a alrededor de 600 pM. En ciertas modalidades, el $K_D$ está entre 600 pM y 1 µM, 1 µM a 100 nM, o 100 mM a 10 nM (inclusive).

[0117] En algunas modalidades, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos actúan como agonistas no competitivos. Un "agonista no competitivo" se refiere a una molécula que se une a una enzima o a un receptor en un sitio distante de los sitios de unión de sus ligandos naturales. El agonismo no competitivo o alostérico es generalmente independiente de la asociación o concentración de los ligandos naturales para la enzima o el receptor. Tales agonistas no competitivos pueden, por ejemplo, proporcionar un nivel de activación que puede ser sustancialmente independiente de los ligandos naturales. En una modalidad específica, los anticuerpos anti–NPR1 o los fragmentos de unión a antígeno descriptos en el presente documento son no competitivos con ANP, lo que significa que el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno actúa como un agonista que se une en un sitio alejado del sitio de unión de ANP de NPR1, y efectúa la actividad agonista independientemente de si NPR1 está o no unido a ANP.

[0118] En algunas modalidades, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos actúan como agonistas competitivos. Un "agonista competitivo" se refiere a un agonista que interfiere o compite con un ligando natural por su sitio de unión en una enzima o en un receptor. En una modalidad específica, los anticuerpos anti–NPR1 o los fragmentos de unión a antígeno descriptos en este documento son competitivos con ANP, lo que significa que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno actúa como un agonista que compite con ANP en el sitio de unión de ANP de NPR1.

[0119] En algunas modalidades, la activación de NPR1 por un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado. Un ensayo ejemplar para la determinación de la activación de NPR1 es la producción de cGMP por células de mamífero (por ejemplo, células CHO o una línea celular humana) que expresa hNPR1.

[0120] En algunas modalidades, la estabilización del complejo ANP–NPR1 se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado. Un ensayo ejemplar para la

determinación de la estabilidad del complejo ANP–NPR1 es el ensayo FRET descripto en este documento (véase, por ejemplo, la Figura 3).

[0121] El término "alrededor de" en relación con un valor numérico x significa, por ejemplo, x ± 10%.

Anticuerpos de la divulgación.

[0122] A continuación se describen ciertas secuencias específicas de anticuerpos anti–NPR1 de la divulgación. Como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo anti–NPR1" o "anticuerpo que se une a NPR1" se refiere a cualquier forma de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a NPR1, por ejemplo, aquellos que se unen con un $K_D$ de menos de $1x10^{-8}$ M, según lo determinado, por ejemplo, por espectroscopia de resonancia de plasmón superficial (SPR, conforme a sus siglas en inglés) (usando Biacore™) o valoración de equilibrio en solución (SET). El término abarca anticuerpos monoclonales (incluidos los anticuerpos monoclonales intactos), anticuerpos policlonales y fragmentos de unión a antígeno biológicamente funcionales, siempre que se unan específicamente a NPR1.

[0123] Las secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos de anticuerpos anti–NPR1 ejemplares de la presente descripción se exponen en la Tabla 2. En algunas modalidades, el anticuerpo tiene las CDR de cadena pesada y ligera, la secuencia de VH y VL, y/o la secuencia de las cadenas pesada y ligera de cualquiera de los anticuerpos descriptos en la Tabla 2. En algunas modalidades, el anticuerpo anti–NPR1 es un anticuerpo de cuatro cadenas (también denominado anticuerpo intacto), que comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. En algunas modalidades, el anticuerpo anti–NPR1 es un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo intacto, por ejemplo, un fragmento funcional de un anticuerpo intacto seleccionado de cualquiera de los establecidos en la Tabla 2 que conserva la capacidad de unirse a NPR1 y/o proporcionar un función del anticuerpo intacto (p. ej., activación de NPR1 en ausencia de ANP). En algunas modalidades, el anticuerpo anti–NPR1 es un anticuerpo que tiene las CDR de cualquier par de región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera que se muestra en la Tabla 2. En algunas modalidades, el anticuerpo anti–NPR1 es un anticuerpo que tiene las CDR de cualquier par de cadena pesada y ligera que se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2. Secuencias de anticuerpos anti–NPR1 ejemplares.**

| **WW01_LALA** | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 4 | HCDR1 (Combinada) | GFTFNTHYIH |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 5 | HCDR2 (Combinada) | SISGSGSNTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Combinada) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 7 | HCDR1 (Kabat) | THYIH |
| SEQ ID NO: 5 | HCDR2 (Kabat) | SISGSGSNTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Kabat) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 8 | HCDR1 (Chothia) | GFTFNTH |
| SEQ ID NO: 9 | HCDR2 (Chothia) | SGSGSN |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Chothia) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 10 | HCDR1 (IMGT) | GFTFNTHY |
| SEQ ID NO: 11 | HCDR2 (IMGT) | ISGSGSNT |
| SEQ ID NO: 12 | HCDR3 (IMGT) | ARERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 13 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGSNTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 14 | ADN VH | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg gcgtccggattcacctttaacactcattacatccattg ggtgcgccaggcccccggcaaaggtctcgagtgg gtttcctctatctctggttctggttctaacacctactatgc ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg cgcgtgaacgtggttacgtttactaccatatgttcgat ccgtggggccaaggcaccctggtgactgttagctc a |
| SEQ ID NO: 15 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGSNTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD |

| | | |
|---|---|---|
| | | YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV<br>LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH<br>TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK<br>ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP<br>SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH<br>EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 16 | ADN cadena pesada | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt<br>gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg<br>gcgtccggattcacctttaacactcattacatccattg<br>ggtgcgccaggcccccggcaaaggtctcgagtgg<br>gtttcctctatctctggttctggttctaacacctactatgc<br>ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg<br>ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca<br>gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg<br>cgcgtgaacgtggttacgtttactaccatatgttcgat<br>ccgtggggccaaggcaccctggtgactgttagctc<br>agcctccaccaagggtccatcggtcttcccctggc<br>accctcctccaagagcacctctgggggcacagcg<br>gccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaa<br>ccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgac<br>cagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtc<br>ctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgt<br>gccctccagcagcttgggcacccagacctacatct<br>gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg<br>tggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaa<br>actcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaag<br>cagcgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaa |

| | | |
|---|---|---|
| | | aacccaaggacaccctcatgatctcccggacccct<br>gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacga<br>agaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg<br>gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcg<br>ggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtc<br>agcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat<br>ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaag<br>ccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaa<br>gccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac<br>accctgcccccatcccgggaggagatgaccaaga<br>accaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttct<br>atcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaa<br>tgggcagccggagaacaactacaagaccacgcc<br>tcccgtgctggactccgacggctccttcttcctcaca<br>gcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagc<br>aggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagg<br>ctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcc<br>ctgtctccgggtaaa |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Combinada) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Combinada) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Combinada) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Kabat) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Kabat) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Kabat) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 20 | LCDR1 (Chothia) | SQSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (Chothia) | GAS |
| SEQ ID NO: 22 | LCDR3 (Chothia) | HSMYPR |
| SEQ ID NO: 23 | LCDR1 (IMGT) | QSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (IMGT) | GAS |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (IMGT) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 24 | VL | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS<br>QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL |

| | | |
|---|---|---|
| | | EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK<br>VEIK |
| SEQ ID NO: 25 | ADN VL | gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgag<br>cctgagcccgggtgaacgtgccaccctgagctgca<br>gagcgagccagtctatcactcgtaactacctggctt<br>ggtaccagcagaaaccgggccaggccccgcgtct<br>attaatctacggtgcttcttctcgtgcgaccggcattcc<br>ggcgcgttttagcggcagcggatccggcaccgattt<br>caccctgaccattagcagcctggaaccggaagact<br>ttgcggtgtattattgccagcagcattctatgtacccg<br>cgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa |
| SEQ ID NO: 26 | Cadena ligera | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS<br>QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL<br>EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK<br>VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA<br>SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ<br>SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL<br>SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT<br>KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 27 | ADN cadena ligera | gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgag<br>cctgagcccgggtgaacgtgccaccctgagctgca<br>gagcgagccagtctatcactcgtaactacctggctt<br>ggtaccagcagaaaccgggccaggccccgcgtct<br>attaatctacggtgcttcttctcgtgcgaccggcattcc<br>ggcgcgttttagcggcagcggatccggcaccgattt<br>caccctgaccattagcagcctggaaccggaagact<br>ttgcggtgtattattgccagcagcattctatgtacccg<br>cgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa<br>cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccccc<br>ccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcca<br>gcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccggg<br>aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccct |

| | | |
|---|---|---|
| | | gcagagcggcaacagccaggaaagcgtcaccg agcaggacagcaaggactccacctacagcctga gcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccac cagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaa ccggggcgagtgt |
| **WW03_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Combinada) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Kabat) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 33 | HCDR2 (Chothia) | SSDGSY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 35 | HCDR2 (IMGT) | ISSDGSYT |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 37 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 38 | ADN VH | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct |

| | | |
|---|---|---|
| | | ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg<br>actgttagctca |
| SEQ ID NO: 39 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR<br>YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS<br>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG<br>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH<br>TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 40 | ADN cadena pesada | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt<br>gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg<br>gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg<br>gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg<br>tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc<br>ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg<br>ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca<br>gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg<br>cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct<br>ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg<br>actgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct<br>tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggg<br>gcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac |

| | | |
|---|---|---|
| | | ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcagg cgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctg tcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgt ggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccaga cctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaac accaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttg tgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca cctgaagcagcgggggaccgtcagtcttcctcttc cccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccg gacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtac gtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa agccgcgggaggagcagtacaacagcacgtacc gggtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggact ggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaacca caggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagat gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg gagagcaatgggcagccggagaacaactacaag accacgcctcccgtgctggactccgacggctccttct tcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctccctgtctccgggtaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 43 | LCDR3 (Combinada) | MQSYEKPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 43 | LCDR3 (Kabat) | MQSYEKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 46 | LCDR3 (Chothia) | SYEKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 43 | LCDR3 (IMGT) | MQSYEKPRT |
| SEQ ID NO: 48 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCMQSYEKPRTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 49 | ADN VL | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgcatgcagtcttacgaaaaaccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa |
| SEQ ID NO: 50 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCMQSYEKPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 51 | ADN cadena ligera | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg |

| | | |
|---|---|---|
| | | agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgcatgcagtcttacgaaaaaccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaac gtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccc cagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcca gcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccggg aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccct gcagagcggcaacagccaggaaagcgtcaccg agcaggacagcaaggactccacctacagcctga gcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccac cagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaa ccggggcgagtgt |
| **WW05_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 52 | HCDR1 (Combinada) | GYSFSNYWIG |
| SEQ ID NO: 53 | HCDR2 (Combinada) | IIYPDVSYTRYSPSFQG |
| SEQ ID NO: 54 | HCDR3 (Combinada) | YWSEAYTFDY |
| SEQ ID NO: 55 | HCDR1 (Kabat) | NYWIG |
| SEQ ID NO: 53 | HCDR2 (Kabat) | IIYPDVSYTRYSPSFQG |
| SEQ ID NO: 54 | HCDR3 (Kabat) | YWSEAYTFDY |
| SEQ ID NO: 56 | HCDR1 (Chothia) | GYSFSNY |
| SEQ ID NO: 57 | HCDR2 (Chothia) | YPDVSY |
| SEQ ID NO: 54 | HCDR3 (Chothia) | YWSEAYTFDY |
| SEQ ID NO: 58 | HCDR1 (IMGT) | GYSFSNYW |
| SEQ ID NO: 59 | HCDR2 (IMGT) | IYPDVSYT |
| SEQ ID NO: 60 | HCDR3 (IMGT) | ARYWSEAYTFDY |
| SEQ ID NO: 61 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMG IIYPDVSYTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARYWS EAYTFDYWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 62 | ADN VH | caggtgcaattggtgcagagcggtgcggaagtga<br>aaaaaccgggcgaaagcctgaaaattagctgcaa<br>aggctccggatatagcttctctaactactggatcggtt<br>gggtgcgccagatgccgggcaaaggtctcgagtg<br>gatgggcatcatctacccggacgttagctacacccg<br>ttatagcccgagctttcagggccaggtgaccattag<br>cgcggataaaagcatcagcaccgcgtatctgcaat<br>ggagcagcctgaaagcgagcgataccgcgatgta<br>ttattgcgcgcgttactggtctgaagcttacactttcga<br>ttactggggccaaggcaccctggtgactgttagctc<br>a |
| SEQ ID NO: 63 | Cadena pesada | QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS<br>GYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMG<br>IIYPDVSYTRYSPSFQGQVTISADKSI<br>STAYLQWSSLKASDTAMYYCARYWS<br>EAYTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF<br>PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ<br>SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN<br>VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC<br>PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK<br>ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP<br>SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH<br>EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 64 | ADN cadena pesada | caggtgcaattggtgcagagcggtgcggaagtga<br>aaaaaccgggcgaaagcctgaaaattagctgcaa<br>aggctccggatatagcttctctaactactggatcggtt<br>gggtgcgccagatgccgggcaaaggtctcgagtg |

| | | |
|---|---|---|
| | | gatgggcatcatctacccggacgttagctacacccg<br>ttatagcccgagctttcagggccaggtgaccattag<br>cgcggataaaagcatcagcaccgcgtatctgcaat<br>ggagcagcctgaaagcgagcgataccgcgatgta<br>ttattgcgcgcgttactggtctgaagcttacactttcga<br>ttactggggccaaggcaccctggtgactgttagctc<br>agcctccaccaagggtccatcggtcttccccctggc<br>accctcctccaagagcacctctgggggcacagcg<br>gccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaa<br>ccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgac<br>cagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtc<br>ctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgt<br>gccctccagcagcttgggcacccagacctacatct<br>gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg<br>tggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaa<br>actcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaag<br>cagcgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaa<br>aacccaaggacaccctcatgatctcccggacccct<br>gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacga<br>agaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg<br>gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcg<br>ggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtc<br>agcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat<br>ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaag<br>ccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaa<br>gccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac<br>accctgcccccatcccgggaggagatgaccaaga<br>accaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttct<br>atcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaa<br>tgggcagccggagaacaactacaagaccacgcc<br>tcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctaca<br>gcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagc<br>aggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagg |

| | | |
|---|---|---|
| | | ctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcc ctgtctccgggtaaa |
| SEQ ID NO: 65 | LCDR1 (Combinada) | SGDNIRKKYVF |
| SEQ ID NO: 66 | LCDR2 (Combinada) | GDNDRPS |
| SEQ ID NO: 67 | LCDR3 (Combinada) | GTYTLLFTSKV |
| SEQ ID NO: 65 | LCDR1 (Kabat) | SGDNIRKKYVF |
| SEQ ID NO: 66 | LCDR2 (Kabat) | GDNDRPS |
| SEQ ID NO: 67 | LCDR3 (Kabat) | GTYTLLFTSKV |
| SEQ ID NO: 68 | LCDR1 (Chothia) | DNIRKKY |
| SEQ ID NO: 69 | LCDR2 (Chothia) | GDN |
| SEQ ID NO: 70 | LCDR3 (Chothia) | YTLLFTSK |
| SEQ ID NO: 71 | LCDR1 (IMGT) | NIRKKY |
| SEQ ID NO: 69 | LCDR2 (IMGT) | GDN |
| SEQ ID NO: 67 | LCDR3 (IMGT) | GTYTLLFTSKV |
| SEQ ID NO: 72 | VL | DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNI RKKYVFWYQQKPGQAPVLVIYGDND RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQ AEDEADYYCGTYTLLFTSKVFGGGTK LTVL |
| SEQ ID NO: 73 | ADN VL | gatatcgaactgacccagccgccgagcgtgagcg tgagtccgggccagaccgcgagcattacctgtagc ggcgataacatccgtaaaaaatacgttttctggtacc agcagaaaccgggccaggcgccggtgctggtgat ctacggtgacaacgaccgtccgagcggcatcccg gaacgttttagcggatccaacagcggcaacaccg cgaccctgaccattagcggcacccaggcggaaga cgaagcggattattactgcggtacttacactctgctgt tcacttctaaagtgtttggcggcggcacgaagttaac cgtccta |
| SEQ ID NO: 74 | Cadena ligera | DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNI RKKYVFWYQQKPGQAPVLVIYGDND RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQ AEDEADYYCGTYTLLFTSKVFGGGTK |

| | | |
|---|---|---|
| | | LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS |
| SEQ ID NO: 75 | ADN cadena ligera | gatatcgaactgacccagccgccgagcgtgagcg tgagtccgggccagaccgcgagcattacctgtagc ggcgataacatccgtaaaaaatacgttttctggtacc agcagaaaccgggccaggcgccggtgctggtgat ctacggtgacaacgaccgtccgagcggcatcccg gaacgttttagcggatccaacagcggcaacaccg cgaccctgaccattagcggcacccaggcggaaga cgaagcggattattactgcggtacttacactctgctgt tcacttctaaagtgtttggcggcggcacgaagttaac cgtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtca ctctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagccaa caaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctac ccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagata gcagccccgtcaaggcgggagtggagaccacca caccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcgg ccagcagctatctgagcctgacgcctgagcagtgg aagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgc atgaagggagcaccgtggagaagacagtggccc ctacagaatgttca |
| **WW06_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 76 | HCDR1 (Combinada) | GYSFTSYWIA |
| SEQ ID NO: 77 | HCDR2 (Combinada) | RIDPDNSYTRYSPSFQG |
| SEQ ID NO: 78 | HCDR3 (Combinada) | WLSPGYALGEQPAGMDH |
| SEQ ID NO: 79 | HCDR1 (Kabat) | SYWIA |
| SEQ ID NO: 77 | HCDR2 (Kabat) | RIDPDNSYTRYSPSFQG |
| SEQ ID NO: 78 | HCDR3 (Kabat) | WLSPGYALGEQPAGMDH |
| SEQ ID NO: 80 | HCDR1 (Chothia) | GYSFTSY |
| SEQ ID NO: 81 | HCDR2 (Chothia) | DPDNSY |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 78 | HCDR3 (Chothia) | WLSPGYALGEQPAGMDH |
| SEQ ID NO: 82 | HCDR1 (IMGT) | GYSFTSYW |
| SEQ ID NO: 83 | HCDR2 (IMGT) | IDPDNSYT |
| SEQ ID NO: 84 | HCDR3 (IMGT) | ARWLSPGYALGEQPAGMDH |
| SEQ ID NO: 85 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS<br>GYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMG<br>RIDPDNSYTRYSPSFQGQVTISADKSI<br>STAYLQWSSLKASDTAMYYCARWLS<br>PGYALGEQPAGMDHWGQGTLVTVS<br>S |
| SEQ ID NO: 86 | ADN VH | caggtgcaattggtgcagagcggtgcggaagtga<br>aaaaaccgggcgaaagcctgaaaattagctgcaa<br>aggctccggatatagcttcacttcttactggatcgctt<br>gggtgcgccagatgccgggcaaaggtctcgagtg<br>gatgggccgtatcgacccggacaacagctacacc<br>cgttatagcccgagctttcagggccaggtgaccatt<br>agcgcggataaaagcatcagcaccgcgtatctgc<br>aatggagcagcctgaaagcgagcgataccgcgat<br>gtattattgcgcgcgttggctgtctccgggttacgctct<br>gggtgaacagccggctggtatggatcattggggcc<br>aaggcaccctggtgactgttagctca |
| SEQ ID NO: 87 | Cadena pesada | QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS<br>GYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMG<br>RIDPDNSYTRYSPSFQGQVTISADKSI<br>STAYLQWSSLKASDTAMYYCARWLS<br>PGYALGEQPAGMDHWGQGTLVTVS<br>SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL<br>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV<br>HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL<br>GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS<br>CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP<br>PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED<br>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ |

| | | |
|---|---|---|
| | | YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K |
| SEQ ID NO: 88 | ADN cadena pesada | caggtgcaattggtgcagagcggtgcggaagtga aaaaaccgggcgaaagcctgaaaattagctgcaa aggctccggatatagcttcacttcttactggatcgctt gggtgcgccagatgccgggcaaaggtctcgagtg gatgggccgtatcgacccggacaacagctacacc cgttatagcccgagctttcagggccaggtgaccatt agcgcggataaaagcatcagcaccgcgtatctgc aatggagcagcctgaaagcgagcgataccgcgat gtattattgcgcgcgttggctgtctccgggttacgctct gggtgaacagccggctggtatggatcattggggcc aaggcaccctggtgactgttagctcagcctccacca agggtccatcggtcttcccctggcaccctcctccaa gagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggt gtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgc acaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactcta ctccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagca gcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc acaagcccagcaacaccaaggtggacaagaga gttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgc ccaccgtgcccagcacctgaagcagcgggggga ccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac accctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggt caagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc ataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagt |

| | | |
|---|---|---|
| | | acaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcacc gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagta caagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggc agccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccc atcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcag cctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcga catcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg gagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgg actccgacggctccttcttcctctacagcaagctcac cgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgt cttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggt aaa |
| SEQ ID NO: 89 | LCDR1 (Combinada) | TGSSSNIGAGYAVH |
| SEQ ID NO: 90 | LCDR2 (Combinada) | SNNKRPS |
| SEQ ID NO: 91 | LCDR3 (Combinada) | QSYDLQKSSRV |
| SEQ ID NO: 89 | LCDR1 (Kabat) | TGSSSNIGAGYAVH |
| SEQ ID NO: 90 | LCDR2 (Kabat) | SNNKRPS |
| SEQ ID NO: 91 | LCDR3 (Kabat) | QSYDLQKSSRV |
| SEQ ID NO: 92 | LCDR1 (Chothia) | SSSNIGAGYA |
| SEQ ID NO: 93 | LCDR2 (Chothia) | SNN |
| SEQ ID NO: 94 | LCDR3 (Chothia) | YDLQKSSR |
| SEQ ID NO: 95 | LCDR1 (IMGT) | SSNIGAGYA |
| SEQ ID NO: 93 | LCDR2 (IMGT) | SNN |
| SEQ ID NO: 91 | LCDR3 (IMGT) | QSYDLQKSSRV |
| SEQ ID NO: 96 | VL | DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSS SNIGAGYAVHWYQQLPGTAPKLLIYS NNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIT GLQAEDEADYYCQSYDLQKSSRVFG GGTKLTVL |
| SEQ ID NO: 97 | ADN VL | gatatcgtgctgacccagccgccgagcgtgagcg gtgcaccgggccagcgcgtgaccattagctgtacc |

| | | |
|---|---|---|
| | | ggcagcagcagcaacattggtgctggttacgctgtg<br>cattggtaccagcagctgccgggcacggcgccga<br>aactgctgatctactctaacaacaaacgcccgagc<br>ggcgtgccggatcgctttagcggatccaaaagcgg<br>caccagcgccagcctggcgattaccggcctgcaa<br>gcagaagacgaagcggattattactgccagtcttac<br>gacctgcagaaatcttctcgtgtgtttggcggcggca<br>cgaagttaaccgtccta |
| SEQ ID NO: 98 | Cadena ligera | DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSS<br>SNIGAGYAVHWYQQLPGTAPKLLIYS<br>NNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIT<br>GLQAEDEADYYCQSYDLQKSSRVFG<br>GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE<br>LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA<br>DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAAS<br>SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS<br>TVEKTVAPTECS |
| SEQ ID NO: 99 | ADN cadena ligera | gatatcgtgctgacccagccgccgagcgtgagcg<br>gtgcaccgggccagcgcgtgaccattagctgtacc<br>ggcagcagcagcaacattggtgctggttacgctgtg<br>cattggtaccagcagctgccgggcacggcgccga<br>aactgctgatctactctaacaacaaacgcccgagc<br>ggcgtgccggatcgctttagcggatccaaaagcgg<br>caccagcgccagcctggcgattaccggcctgcaa<br>gcagaagacgaagcggattattactgccagtcttac<br>gacctgcagaaatcttctcgtgtgtttggcggcggca<br>cgaagttaaccgtcctaggtcagcccaaggctgcc<br>ccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagct<br>tcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataa<br>gtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctgg<br>aaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtg<br>gagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaac<br>aagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcc |

| | | |
|---|---|---|
| | | tgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgc caggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaag acagtggcccctacagaatgttca |
| **XX01_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 4 | HCDR1 (Combinada) | GFTFNTHYIH |
| SEQ ID NO: 100 | HCDR2 (Combinada) | SISSSGQSTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Combinada) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 7 | HCDR1 (Kabat) | THYIH |
| SEQ ID NO: 100 | HCDR2 (Kabat) | SISSSGQSTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Kabat) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 8 | HCDR1 (Chothia) | GFTFNTH |
| SEQ ID NO: 101 | HCDR2 (Chothia) | SSSGQS |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Chothia) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 10 | HCDR1 (IMGT) | GFTFNTHY |
| SEQ ID NO: 102 | HCDR2 (IMGT) | ISSSGQST |
| SEQ ID NO: 12 | HCDR3 (IMGT) | ARERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 103 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSS ISSSGQSTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 104 | ADN VH | gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg gcgtccggattcacctttaacactcattacatccattg ggtgcgccaggcccccggcaaaggtctcgagtgg gtttcctctatctcttcttctggccagtctacttactatgc ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg |

| | | |
|---|---|---|
| | | cgcgtgaacgtggttacgtttactaccatatgttcgat ccgtggggccaaggcaccctggtgactgttagctc a |
| SEQ ID NO: 105 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSS ISSSGQSTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 106 | ADN cadena pesada | gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg gcgtccggattcacctttaacactcattacatccattg ggtgcgccaggcccccggcaaaggtctcgagtgg gtttcctctatctcttcttctggccagtctacttactatgc ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg cgcgtgaacgtggttacgtttactaccatatgttcgat ccgtggggccaaggcaccctggtgactgttagctc agcctccaccaagggtccatcggtcttcccccctggc accctcctccaagagcacctctgggggcacagcg |

| | | |
|---|---|---|
| | | gccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaa ccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgac cagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtc ctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgt gccctccagcagcttgggcacccagacctacatct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaa actcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaag cagcgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaa aacccaaggacaccctcatgatctcccggacccct gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacga agaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcg ggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtc agcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaag ccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaa gccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggaggagatgaccaaga accaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttct atcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaa tgggcagccggagaacaactacaagaccacgcc tcccgtgctggactccgacggctccttcttcctcta gcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagc aggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagg ctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcc ctgtctccgggtaaa |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Combinada) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Combinada) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Combinada) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Kabat) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Kabat) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Kabat) | QQHSMYPRT |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 20 | LCDR1 (Chothia) | SQSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (Chothia) | GAS |
| SEQ ID NO: 22 | LCDR3 (Chothia) | HSMYPR |
| SEQ ID NO: 23 | LCDR1 (IMGT) | QSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (IMGT) | GAS |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (IMGT) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 24 | VL | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 25 | ADN VL | gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgag cctgagcccgggtgaacgtgccaccctgagctgca gagcgagccagtctatcactcgtaactacctggctt ggtaccagcagaaaccgggccaggccccgcgtct attaatctacggtgcttcttctcgtgcgaccggcattcc ggcgcgttttagcggcagcggatccggcaccgattt caccctgaccattagcagcctggaaccggaagact ttgcggtgtattattgccagcagcattctatgtacccg cgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa |
| SEQ ID NO: 26 | Cadena ligera | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 27 | ADN cadena ligera | gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgag cctgagcccgggtgaacgtgccaccctgagctgca gagcgagccagtctatcactcgtaactacctggctt ggtaccagcagaaaccgggccaggccccgcgtct |

| | | |
|---|---|---|
| | | attaatctacggtgcttcttctcgtgcgaccggcattcc ggcgcgttttagcggcagcggatccggcaccgattt caccctgaccattagcagcctggaaccggaagact ttgcggtgtattattgccagcagcattctatgtacccg cgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccccc ccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcca gcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccggg aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccct gcagagcggcaacagccaggaaagcgtcaccg agcaggacagcaaggactccacctacagcctga gcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccac cagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaa ccggggcgagtgt |
| **XX01_DAPA** | | |
| SEQ ID NO: 4 | HCDR1 (Combinada) | GFTFNTHYIH |
| SEQ ID NO: 100 | HCDR2 (Combinada) | SISSSGQSTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Combinada) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 7 | HCDR1 (Kabat) | THYIH |
| SEQ ID NO: 100 | HCDR2 (Kabat) | SISSSGQSTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Kabat) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 8 | HCDR1 (Chothia) | GFTFNTH |
| SEQ ID NO: 101 | HCDR2 (Chothia) | SSSGQS |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Chothia) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 10 | HCDR1 (IMGT) | GFTFNTHY |
| SEQ ID NO: 102 | HCDR2 (IMGT) | ISSSGQST |
| SEQ ID NO: 12 | HCDR3 (IMGT) | ARERGYVYYHMFDP |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 103 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSS ISSSGQSTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 107 | ADN VH | gaagtgcagctgcttgagtccgggggtggactggt gcagcccggaggatccctgcgcctgagctgcgctg catccggcttcaccttcaacacgcactacatccattg ggtcagacaggccccaggaaaaggcctggaatg ggtgtcctccatctcctcgtcggggcagtcaacctac tacgcggactccgtcaagggccggtttaccattagc cgggacaacagcaagaataccctgtacctccaaa tgaactcgctgagggccgaagataccgccgtgtatt actgtgcccgcgagagaggctacgtgtactaccac atgttcgacccgtggggacagggtactctcgtgact gtgtcttct |
| SEQ ID NO: 108 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSS ISSSGQSTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF |

| | | |
|---|---|---|
| | | FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 109 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgcttgagtccgggggtggactggt gcagcccggaggatccctgcgcctgagctgcgctg catccggcttcaccttcaacacgcactacatccattg ggtcagacaggccccaggaaaaggcctggaatg ggtgtcctccatctcctcgtcggggcagtcaacctac tacgcggactccgtcaagggccggtttaccattagc cgggacaacagcaagaataccctgtacctccaaa tgaactcgctgagggccgaagataccgccgtgtatt actgtgcccgcgagagaggctacgtgtactaccac atgttcgacccgtggggacagggtactctcgtgact gtgtcttctgcgagcactaagggcccgtcagtgttcc cgctggctccatcgtcgaagtccacctccggagga accgcagcactcggttgcctggtcaaggactacttc cctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggag ccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgct gcagtcctccggtctgtactccctttcgtccgtggtca ccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctac atctgcaacgtgaaccacaagccgtccaacacca aagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcga taagacacacacgtgcccgccatgtccagcgcctg aattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgccta agcccaaggacaccttgatgattagccggactccc gaagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgag gaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggc gtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgg gaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgt ccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaat gggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaag gccttggccgctcctatcgaaaaaactatcagcaa ggctaagggacagccgagggaaccccaagtcta caccctgcccccttcacgcgaagagatgaccaag |

| | | |
|---|---|---|
| | | aatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattct<br>acccctccgacattgcggtggagtgggagtccaac<br>ggccagcccgagaacaactacaagactactccgc<br>ccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattcc<br>aagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcaag<br>gaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccct<br>gcacaaccactatacgcagaagtccctgtccttgag<br>cccggggaaa |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Combinada) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Combinada) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Combinada) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Kabat) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Kabat) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Kabat) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 20 | LCDR1 (Chothia) | SQSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (Chothia) | GAS |
| SEQ ID NO: 22 | LCDR3 (Chothia) | HSMYPR |
| SEQ ID NO: 23 | LCDR1 (IMGT) | QSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (IMGT) | GAS |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (IMGT) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 24 | VL | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS<br>QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL<br>EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK<br>VEIK |
| SEQ ID NO: 110 | ADN VL | gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagc<br>ctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccg<br>cgcctcccaatccattactcggaactacctggcctg<br>gtatcagcagaagccaggacaggcccctaggctt<br>ctgatctacggggccagctcaagagcaactggcat<br>cccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccg<br>acttcaccctgacaatttcgtccctcgaacccgagg<br>atttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgta |

| | | |
|---|---|---|
| | | cccccggacctttgggcagggaaccaaagtcgag atcaag |
| SEQ ID NO: 26 | Cadena ligera | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 111 | ADN cadena ligera | gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagc ctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccg cgcctcccaatccattactcggaactacctggcctg gtatcagcagaagccaggacaggcccctaggctt ctgatctacggggccagctcaagagcaactggcat cccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccg acttcaccctgacaatttcgtccctcgaacccgagg atttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgta cccccggacctttgggcagggaaccaaagtcgag atcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatct tcccccccagcgacgagcagctgaagagcggca ccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacc cccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggaca acgccctgcagagcggcaacagccaggagagc gtcaccgagcaggacagcaaggactccacctaca gcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccga ctacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtga cccaccagggcctgtccagccccgtgaccaagag cttcaacaggggcgagtgc |
| **XX01_N30S_DAPA** | | |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 112 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSTHYIH |
| SEQ ID NO: 100 | HCDR2 (Combinada) | SISSSGQSTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Combinada) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 7 | HCDR1 (Kabat) | THYIH |
| SEQ ID NO: 100 | HCDR2 (Kabat) | SISSSGQSTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Kabat) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 113 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSTH |
| SEQ ID NO: 101 | HCDR2 (Chothia) | SSSGQS |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Chothia) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 114 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSTHY |
| SEQ ID NO: 102 | HCDR2 (IMGT) | ISSSGQST |
| SEQ ID NO: 12 | HCDR3 (IMGT) | ARERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 115 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI SSSGQSTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 116 | ADN VH | gaagtgcagctgcttgagtccgggggtggactggt gcagcccggaggatccctgcgcctgagctgcgctg catccggcttcaccttcagcacgcactacatccattg ggtcagacaggccccaggaaaaggcctggaatg ggtgtcctccatctcctcgtcggggcagtcaacctac tacgcggactccgtcaagggccggtttaccattagc cgggacaacagcaagaataccctgtacctccaaa tgaactcgctgagggccgaagataccgccgtgtatt actgtgcccgcgagagaggctacgtgtactaccac |

| | | |
|---|---|---|
| | | atgttcgacccgtggggacagggtactctcgtgact gtgtcttct |
| SEQ ID NO: 117 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI SSSGQSTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 118 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgcttgagtccgggggtggactggt gcagcccggaggatccctgcgcctgagctgcgctg catccggcttcaccttcagcacgcactacatccattg ggtcagacaggccccaggaaaaggcctggaatg ggtgtcctccatctcctcgtcggggcagtcaacctac tacgcggactccgtcaagggccggtttaccattagc cgggacaacagcaagaataccctgtacctccaaa tgaactcgctgagggccgaagataccgccgtgtatt actgtgcccgcgagagaggctacgtgtactaccac atgttcgacccgtggggacagggtactctcgtgact gtgtcttctgcgagcactaagggcccgtcagtgttcc cgctggctccatcgtcgaagtccacctccggagga accgcagcactcggttgcctggtcaaggactacttc |

| | | |
|---|---|---|
| | | cctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggag<br>ccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgct<br>gcagtcctccggtctgtactccctttcgtccgtggtca<br>ccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctac<br>atctgcaacgtgaaccacaagccgtccaacacca<br>aagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcga<br>taagacacacacgtgcccgccatgtccagcgcctg<br>aattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgccta<br>agcccaaggacaccttgatgattagccggactccc<br>gaagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgag<br>gaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggc<br>gtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgg<br>gaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgt<br>ccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaat<br>gggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaag<br>gccttggccgctcctatcgaaaaaactatcagcaa<br>ggctaagggacagccgagggaaccccaagtcta<br>caccctgccccccttcacgcgaagagatgaccaag<br>aatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattct<br>acccctccgacattgcggtggagtgggagtccaac<br>ggccagcccgagaacaactacaagactactccgc<br>ccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattcc<br>aagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcaag<br>gaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccct<br>gcacaaccactatacgcagaagtccctgtccttgag<br>cccggggaaa |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Combinada) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Combinada) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Combinada) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Kabat) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Kabat) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Kabat) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 20 | LCDR1 (Chothia) | SQSITRNY |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (Chothia) | GAS |
| SEQ ID NO: 22 | LCDR3 (Chothia) | HSMYPR |
| SEQ ID NO: 23 | LCDR1 (IMGT) | QSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (IMGT) | GAS |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (IMGT) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 24 | VL | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 110 | ADN VL | gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagc ctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccg cgcctcccaatccattactcggaactacctggcctg gtatcagcagaagccaggacaggcccctaggctt ctgatctacggggccagctcaagagcaactggcat cccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccg acttcaccctgacaatttcgtccctcgaacccgagg atttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgta cccccggacctttgggcagggaaccaaagtcgag atcaag |
| SEQ ID NO: 26 | Cadena ligera | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 111 | ADN cadena ligera | gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagc ctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccg cgcctcccaatccattactcggaactacctggcctg gtatcagcagaagccaggacaggcccctaggctt |

| | | |
|---|---|---|
| | | ctgatctacggggccagctcaagagcaactggcat cccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccg acttcaccctgacaatttcgtccctcgaacccgagg atttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgta cccccggacctttgggcagggaaccaaagtcgag atcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatct tcccccccagcgacgagcagctgaagagcggca ccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacc cccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggaca acgccctgcagagcggcaacagccaggagagc gtcaccgagcaggacagcaaggactccacctaca gcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccga ctacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtga cccaccagggcctgtccagccccgtgaccaagag cttcaacaggggcgagtgc |
| **XX03_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Combinada) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Kabat) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 120 | HCDR2 (Chothia) | ESKGNY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 121 | HCDR2 (IMGT) | IESKGNYI |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 122 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 123 | ADN VH | gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg tttccgttatcgaatctaaaggcaactacatcttctatg cggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgc gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaac agcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgc tggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg actgttagctca |
| SEQ ID NO: 124 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL |

| | | |
|---|---|---|
| | | DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 125 | ADN cadena pesada | gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg tttccgttatcgaatctaaaggcaactacatcttctatg cggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgc gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaac agcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgc tggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg actgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct tcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggg gcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcagg cgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctg tcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgt ggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccaga cctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaac accaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttg tgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca cctgaagcagcgggggaccgtcagtcttcctcttc cccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccg gacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtac gtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa agccgcgggaggagcagtacaacagcacgtacc gggtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggact ggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaacca caggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagat |

| | | |
|---|---|---|
| | | gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca<br>aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg<br>gagagcaatgggcagccggagaacaactacaag<br>accacgcctcccgtgctggactccgacggctccttct<br>tcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag<br>gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat<br>gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag<br>agcctctccctgtctccgggtaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 43 | LCDR3 (Combinada) | MQSYEKPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 43 | LCDR3 (Kabat) | MQSYEKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 46 | LCDR3 (Chothia) | SYEKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 43 | LCDR3 (IMGT) | MQSYEKPRT |
| SEQ ID NO: 48 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS<br>QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS<br>TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL<br>QPEDFATYYCMQSYEKPRTFGQGTK<br>VEIK |
| SEQ ID NO: 49 | ADN VL | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga<br>gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc<br>agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta<br>ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt<br>aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg<br>agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc<br>accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg |

| | | |
|---|---|---|
| | | cgacctattattgcatgcagtcttacgaaaaaccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa |
| SEQ ID NO: 50 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCMQSYEKPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 51 | ADN cadena ligera | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgcatgcagtcttacgaaaaaccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaac gtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccccc cagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcca gcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccggg aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccct gcagagcggcaacagccaggaaagcgtcaccg agcaggacagcaaggactccacctacagcctga gcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccac cagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaa ccggggcgagtgt |
| **XX04_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Combinada) | AISSDGSYTYYADSVKG |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Kabat) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 33 | HCDR2 (Chothia) | SSDGSY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 35 | HCDR2 (IMGT) | ISSDGSYT |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 37 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR<br>YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 38 | ADN VH | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt<br>gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg<br>gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg<br>gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg<br>tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc<br>ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg<br>ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca<br>gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg<br>cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct<br>ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg<br>actgttagctca |
| SEQ ID NO: 39 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR<br>YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS<br>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG<br>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH |

| | | |
|---|---|---|
| | | TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 40 | ADN cadena pesada | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt<br>gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg<br>gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg<br>gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg<br>tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc<br>ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg<br>ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca<br>gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg<br>cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct<br>ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg<br>actgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct<br>tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggg<br>gcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac<br>ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcagg<br>cgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctg<br>tcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgt<br>ggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccaga<br>cctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaac<br>accaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttg<br>tgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca<br>cctgaagcagcgggggggaccgtcagtcttcctcttc<br>cccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccg |

| | | |
|---|---|---|
| | | gacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtac gtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa agccgcgggaggagcagtacaacagcacgtacc gggtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggact ggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaacca caggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagat gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg gagagcaatgggcagccggagaacaactacaag accacgcctcccgtgctggactccgacggctccttct tcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctccctgtctccgggtaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 126 | LCDR3 (Combinada) | QQEWVKPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 126 | LCDR3 (Kabat) | QQEWVKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 127 | LCDR3 (Chothia) | EWVKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 126 | LCDR3 (IMGT) | QQEWVKPRT |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 128 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWVKPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 129 | ADN VL | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgccagcaggaatgggttaaaccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa |
| SEQ ID NO: 130 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWVKPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 131 | ADN cadena ligera | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgccagcaggaatgggttaaaccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaac gtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccc |

| | | |
|---|---|---|
| | | cagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcca<br>gcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggg<br>aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccct<br>gcagagcggcaacagccaggaaagcgtcaccg<br>agcaggacagcaaggactccacctacagcctga<br>gcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacga<br>gaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccac<br>cagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaa<br>ccggggcgagtgt |
| **XX06_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Combinada) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Kabat) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 33 | HCDR2 (Chothia) | SSDGSY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 35 | HCDR2 (IMGT) | ISSDGSYT |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 37 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR<br>YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 132 | ADN VH | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt<br>gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg<br>gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg<br>gtgcgccaggccccaggcaaaggtctcgagtggg<br>tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc<br>ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg |

| | | |
|---|---|---|
| | | ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca<br>gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg<br>cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct<br>ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg<br>actgttagctca |
| SEQ ID NO: 39 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR<br>YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS<br>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG<br>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH<br>TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>133 | ADN cadena pesada | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt<br>gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg<br>gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg<br>gtgcgccaggccccaggcaaaggtctcgagtggg<br>tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc<br>ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg<br>ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca<br>gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg<br>cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct<br>ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg |

| | | |
|---|---|---|
| | | actgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct tcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggg gcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcagg cgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctg tcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgt ggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccaga cctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaac accaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttg tgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca cctgaagcagcgggggaccgtcagtcttcctcttc cccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccg gacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtac gtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa agccgcgggaggagcagtacaacagcacgtacc gggtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggact ggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaacca caggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagat gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg gagagcaatgggcagccggagaacaactacaag accacgcctcccgtgctggactccgacggctccttct tcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctccctgtctccgggtaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (Combinada) | QQTWRKPRT |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (Kabat) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 135 | LCDR3 (Chothia) | TWRKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (IMGT) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 136 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 137 | ADN VL | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgccagcagacttggcgtaaaccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa |
| SEQ ID NO: 138 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL |

| | | |
|---|---|---|
| | | TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 139 | ADN cadena ligera | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgccagcagacttggcgtaaaccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaac gtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccc cagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcca gcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccggg aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccct gcagagcggcaacagccaggaaagcgtcaccg agcaggacagcaaggactccacctacagcctga gcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccac cagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaa ccggggcgagtgt |
| **XX06_DAPA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Combinada) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Kabat) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 33 | HCDR2 (Chothia) | SSDGSY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 35 | HCDR2 (IMGT) | ISSDGSYT |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 37 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR<br>YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO:<br>140 | ADN VH | caagtgcagctgcttgagagcggtggcggactggt<br>gcagccaggggatccttgcgcctgtcatgcgctgc<br>gtcggggttcaccttctcgtcctactggatgaactgg<br>gtcagacaggctccggggaagggactcgaatggg<br>tgtccgccatttcctccgacggctcctacacttactac<br>gccgatagcgtcaagggccggttcaccatctcccg<br>ggacaattcgaagaacaccctgtacctccaaatga<br>actcactgcgcgccgaggacactgcggtgtattact<br>gtgcccgggataggtacagcatgatctactcctacg<br>gtgccggagcctttgactactggggacagggaacc<br>cttgtgaccgtgtctagc |
| SEQ ID NO:<br>141 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR<br>YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS<br>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG<br>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH<br>TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN<br>STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV<br>YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD |

| | | |
|---|---|---|
| | | SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 142 | ADN cadena pesada | caagtgcagctgcttgagagcggtggcggactggt gcagccaggggatccttgcgcctgtcatgcgctgc gtcggggttcaccttctcgtcctactggatgaactgg gtcagacaggctccggggaagggactcgaatggg tgtccgccatttcctccgacggctcctacacttactac gccgatagcgtcaagggccggttcaccatctcccg ggacaattcgaagaacaccctgtacctccaaatga actcactgcgcgccgaggacactgcggtgtattact gtgcccgggataggtacagcatgatctactcctacg gtgccggagcctttgactactggggacagggaacc cttgtgaccgtgtctagcgcgtccactaagggcccgt cagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccacctc cggaggaaccgcagcactcggttgcctggtcaag gactacttccctgagccagtgaccgtgtcgtggaac agcggagccctgacttccggcgtgcacacttttccc gcggtgctgcagtcctccggtctgtactccctttcgtc cgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcaccca gacctacatctgcaacgtgaaccacaagccgtcca acaccaaagtggataagcgggtggagccgaagtc ctgcgataagacacacacgtgcccgccatgtccag cgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcc cgcctaagcccaaggacaccttgatgattagccgg actcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcc cacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtacgtg gacggcgtcgaagtgcacaacgccaagactaag ccccgggaggaacagtacaacagcacctaccgg gtcgtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactgg ctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtcca acaaggccttggccgctcctatcgaaaaaactatc agcaaggctaagggacagccgagggaacccca agtctacaccctgccccccttcacgcgaagagatga |

| | | |
|---|---|---|
| | | ccaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaag ggattctacccctccgacattgcggtggagtgggag tccaacggccagcccgagaacaactacaagacta ctccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttcct gtattccaagctgaccgtggacaagtcccggtggc agcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacg aagccctgcacaaccactatacgcagaagtccctg tccttgagcccggggaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (Combinada) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (Kabat) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 135 | LCDR3 (Chothia) | TWRKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (IMGT) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 136 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 143 | ADN VL | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc |

| | | |
|---|---|---|
| | | atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg cgacctactactgccagcaaacctggcggaagcc caggacatttggccagggcactaaggtcgagatta ag |
| SEQ ID NO: 138 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 144 | ADN cadena ligera | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg cgacctactactgccagcaaacctggcggaagcc caggacatttggccagggcactaaggtcgagatta agcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccc ccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgc cagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccg ggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgc cctgcagagcggcaacagccaggagagcgtcac cgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacg agaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccca |

| | | |
|---|---|---|
| | | ccagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttca acaggggcgagtgc |
| **XX07_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Combinada) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Kabat) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 33 | HCDR2 (Chothia) | SSDGSY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 35 | HCDR2 (IMGT) | ISSDGSYT |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 37 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 38 | ADN VH | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg actgttagctca |
| SEQ ID NO: 39 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS |

| | | |
|---|---|---|
| | | AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR<br>YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS<br>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG<br>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH<br>TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 40 | ADN cadena pesada | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt<br>gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg<br>gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg<br>gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg<br>tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc<br>ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg<br>ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca<br>gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg<br>cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct<br>ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg<br>actgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct<br>tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggg<br>gcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac<br>ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcagg<br>cgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctg<br>tcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgt<br>ggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccaga |

| | | |
|---|---|---|
| | | cctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaac<br>accaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttg<br>tgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca<br>cctgaagcagcgggggaccgtcagtcttcctcttc<br>cccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccg<br>gacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga<br>gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtac<br>gtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa<br>agccgcgggaggagcagtacaacagcacgtacc<br>gggtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggact<br>ggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc<br>aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacc<br>atctccaaagccaaagggcagccccgagaacca<br>caggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagat<br>gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca<br>aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg<br>gagagcaatgggcagccggagaacaactacaag<br>accacgcctcccgtgctggactccgacggctccttct<br>tcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag<br>gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat<br>gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag<br>agcctctccctgtctccgggtaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 145 | LCDR3 (Combinada) | QQIWTVPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 145 | LCDR3 (Kabat) | QQIWTVPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 146 | LCDR3 (Chothia) | IWTVPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 145 | LCDR3 (IMGT) | QQIWTVPRT |
| SEQ ID NO: 147 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQIWTVPRTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 148 | ADN VL | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgccagcagatctggactgttccgcg taccttggccagggcacgaaagttgaaattaaa |
| SEQ ID NO: 149 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQIWTVPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 150 | ADN cadena ligera | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt |

| | | |
|---|---|---|
| | | aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgccagcagatctggactgttccgcg taccttttggccagggcacgaaagttgaaattaaacg tacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccc agcgacgagcagctgaagagcggcaccgccag cgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggga ggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtcaccga gcaggacagcaaggactccacctacagcctgagc agcaccctgaccctgagcaaggccgactacgaga agcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccacca gggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaacc ggggcgagtgt |
| **XX08_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 4 | HCDR1 (Combinada) | GFTFNTHYIH |
| SEQ ID NO: 151 | HCDR2 (Combinada) | SIGGQGGMTLYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Combinada) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 7 | HCDR1 (Kabat) | THYIH |
| SEQ ID NO: 151 | HCDR2 (Kabat) | SIGGQGGMTLYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Kabat) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 8 | HCDR1 (Chothia) | GFTFNTH |
| SEQ ID NO: 152 | HCDR2 (Chothia) | GGQGGM |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Chothia) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 10 | HCDR1 (IMGT) | GFTFNTHY |
| SEQ ID NO: 153 | HCDR2 (IMGT) | IGGQGGMT |
| SEQ ID NO: 12 | HCDR3 (IMGT) | ARERGYVYYHMFDP |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 154 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSS IGGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 155 | ADN VH | gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg gcgtccggattcacctttaacactcattacatccattg ggtgcgccaggcccccggcaaaggtctcgagtgg gtttcctctatcggtggtcagggcggtatgactctgtat gcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccg cgataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaa cagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattg cgcgcgtgaacgtggttacgtttactaccatatgttcg atccgtggggccaaggcaccctggtgactgttagct ca |
| SEQ ID NO: 156 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSS IGGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF |

| | | |
|---|---|---|
| | | FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 157 | ADN cadena pesada | gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg gcgtccggattcacctttaacactcattacatccattg ggtgcgccaggcccccggcaaaggtctcgagtgg gtttcctctatcggtggtcagggcggtatgactctgtat gcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccg cgataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaa cagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattg cgcgcgtgaacgtggttacgtttactaccatatgttcg atccgtggggccaaggcaccctggtgactgttagct cagcctccaccaagggtccatcggtcttcccctgg caccctcctccaagagcacctctgggggcacagc ggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccga accggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctga ccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagt cctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccg tgccctccagcagcttgggcacccagacctacatct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaa actcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaag cagcgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaa aacccaaggacaccctcatgatctcccggacccct gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacga agaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcg ggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtc agcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaag ccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaa gccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggaggagatgaccaaga |

| | | |
|---|---|---|
| | | accaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttct atcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaa tgggcagccggagaacaactacaagaccacgcc tcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctaca gcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagc aggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagg ctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcc ctgtctccgggtaaa |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Combinada) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Combinada) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Combinada) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Kabat) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Kabat) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Kabat) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 20 | LCDR1 (Chothia) | SQSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (Chothia) | GAS |
| SEQ ID NO: 22 | LCDR3 (Chothia) | HSMYPR |
| SEQ ID NO: 23 | LCDR1 (IMGT) | QSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (IMGT) | GAS |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (IMGT) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 24 | VL | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 25 | ADN VL | gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgag cctgagcccgggtgaacgtgccaccctgagctgca gagcgagccagtctatcactcgtaactacctggctt ggtaccagcagaaaccgggccaggccccgcgtct attaatctacggtgcttcttctcgtgcgaccggcattcc ggcgcgttttagcggcagcggatccggcaccgattt caccctgaccattagcagcctggaaccggaagact |

| | | |
|---|---|---|
| | | ttgcggtgtattattgccagcagcattctatgtacccg cgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa |
| SEQ ID NO: 26 | Cadena ligera | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 27 | ADN cadena ligera | gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgag cctgagcccgggtgaacgtgccaccctgagctgca gagcgagccagtctatcactcgtaactacctggctt ggtaccagcagaaaccgggccaggccccgcgtct attaatctacggtgcttcttctcgtgcgaccggcattcc ggcgcgttttagcggcagcggatccggcaccgattt caccctgaccattagcagcctggaaccggaagact ttgcggtgtattattgccagcagcattctatgtacccg cgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccccc ccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcca gcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccggg aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccct gcagagcggcaacagccaggaaagcgtcaccg agcaggacagcaaggactccacctacagcctga gcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccac cagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaa ccggggcgagtgt |
| **XX08_DAPA** | | |
| SEQ ID NO: 4 | HCDR1 (Combinada) | GFTFNTHYIH |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 151 | HCDR2 (Combinada) | SIGGQGGMTLYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Combinada) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 7 | HCDR1 (Kabat) | THYIH |
| SEQ ID NO: 151 | HCDR2 (Kabat) | SIGGQGGMTLYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Kabat) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 8 | HCDR1 (Chothia) | GFTFNTH |
| SEQ ID NO: 152 | HCDR2 (Chothia) | GGQGGM |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Chothia) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 10 | HCDR1 (IMGT) | GFTFNTHY |
| SEQ ID NO: 153 | HCDR2 (IMGT) | IGGQGGMT |
| SEQ ID NO: 12 | HCDR3 (IMGT) | ARERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 154 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSS IGGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 158 | ADN VH | gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggt gcagcctggcggatcactgcggctgtcatgtgccgc gagcgggtttactttcaacacccactacatccactgg gtccgccaagctcccggaaagggactcgaatggg tgtcctccattggtggacagggcggcatgacccttta cgcggatagcgtgaaggggaggttcaccatctccc gcgacaacagcaagaacaccctgtacctccaaat gaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtact attgcgcaagagagcggggctacgtgtactaccac atgttcgacccatggggacagggaacgctggtcac cgtgtcctcc |
| SEQ ID NO: 159 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSS |

| | | |
|---|---|---|
| | | IGGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG<br>YVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD<br>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV<br>LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH<br>TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK<br>ALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP<br>SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH<br>EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 160 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggt<br>gcagcctggcggatcactgcggctgtcatgtgccgc<br>gagcgggtttactttcaacacccactacatccactgg<br>gtccgccaagctcccggaaagggactcgaatggg<br>tgtcctccattggtggacagggcggcatgacccttta<br>cgcggatagcgtgaaggggaggttcaccatctccc<br>gcgacaacagcaagaacaccctgtacctccaaat<br>gaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtact<br>attgcgcaagagagcggggctacgtgtactaccac<br>atgttcgacccatggggacagggaacgctggtcac<br>cgtgtcctccgcctccactaagggcccgtcagtgttc<br>ccgctggctccatcgtcgaagtccacctccggagg<br>aaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactactt<br>ccctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcgga<br>gccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgc<br>tgcagtcctccggtctgtactccctttcgtccgtggtca<br>ccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctac |

| | | |
|---|---|---|
| | | atctgcaacgtgaaccacaagccgtccaacacca<br>aagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcga<br>taagacacacgtgcccgccatgtccagcgcctg<br>aattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgccta<br>agcccaaggacaccttgatgattagccggactccc<br>gaagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgag<br>gaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggc<br>gtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgg<br>gaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgt<br>ccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaat<br>gggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaag<br>gccttggccgctcctatcgaaaaaactatcagcaa<br>ggctaagggacagccgagggaaccccaagtcta<br>caccctgccccccttcacgcgaagagatgaccaag<br>aatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattct<br>acccctccgacattgcggtggagtgggagtccaac<br>ggccagcccgagaacaactacaagactactccgc<br>ccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattcc<br>aagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcaag<br>gaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccct<br>gcacaaccactatacgcagaagtccctgtccttgag<br>cccggggaaa |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Combinada) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Combinada) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Combinada) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Kabat) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Kabat) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Kabat) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 20 | LCDR1 (Chothia) | SQSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (Chothia) | GAS |
| SEQ ID NO: 22 | LCDR3 (Chothia) | HSMYPR |
| SEQ ID NO: 23 | LCDR1 (IMGT) | QSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (IMGT) | GAS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (IMGT) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 24 | VL | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 110 | ADN VL | gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagc ctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccg cgcctcccaatccattactcggaactacctggcctg gtatcagcagaagccaggacaggcccctaggctt ctgatctacggggccagctcaagagcaactggcat cccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccg acttcaccctgacaatttcgtccctcgaacccgagg atttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgta cccccggacctttgggcagggaaccaaagtcgag atcaag |
| SEQ ID NO: 26 | Cadena ligera | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 111 | ADN cadena ligera | gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagc ctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccg cgcctcccaatccattactcggaactacctggcctg gtatcagcagaagccaggacaggcccctaggctt ctgatctacggggccagctcaagagcaactggcat cccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccg acttcaccctgacaatttcgtccctcgaacccgagg atttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgta |

| | | |
|---|---|---|
| | | ccccggacctttgggcagggaaccaaagtcgag atcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatct tccccccagcgacgagcagctgaagagcggca ccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacc cccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggaca acgccctgcagagcggcaacagccaggagagc gtcaccgagcaggacagcaaggactccacctaca gcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccga ctacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtga cccaccagggcctgtccagccccgtgaccaagag cttcaacaggggcgagtgc |
| **XX08_N30S_DAPA** | | |
| SEQ ID NO: 112 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSTHYIH |
| SEQ ID NO: 151 | HCDR2 (Combinada) | SIGGQGGMTLYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Combinada) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 7 | HCDR1 (Kabat) | THYIH |
| SEQ ID NO: 151 | HCDR2 (Kabat) | SIGGQGGMTLYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Kabat) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 113 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSTH |
| SEQ ID NO: 152 | HCDR2 (Chothia) | GGQGGM |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Chothia) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 114 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSTHY |
| SEQ ID NO: 153 | HCDR2 (IMGT) | IGGQGGMT |
| SEQ ID NO: 12 | HCDR3 (IMGT) | ARERGYVYYHMFDP |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 161 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI GGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 162 | ADN VH | gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggt gcagcctggcggatcactgcggctgtcatgtgccgc gagcgggtttactttctccacccactacatccactgg gtccgccaagctcccggaaagggactcgaatggg tgtcctccattggtggacagggcggcatgacccttta cgcggatagcgtgaaggggaggttcaccatctccc gcgacaacagcaagaacaccctgtacctccaaat gaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtact attgcgcaagagagcggggctacgtgtactaccac atgttcgacccatggggacagggaacgctggtcac cgtgtcctcc |
| SEQ ID NO: 163 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI GGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF |

| | | |
|---|---|---|
| | | FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 164 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggt gcagcctggcggatcactgcggctgtcatgtgccgc gagcgggtttactttctccacccactacatccactgg gtccgccaagctcccggaaagggactcgaatggg tgtcctccattggtggacagggcggcatgacccttta cgcggatagcgtgaaggggaggttcaccatctccc gcgacaacagcaagaacaccctgtacctccaaat gaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtact attgcgcaagagagcggggctacgtgtactaccac atgttcgacccatggggacagggaacgctggtcac cgtgtcctccgcctccactaagggcccgtcagtgttc ccgctggctccatcgtcgaagtccacctccggagg aaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactactt ccctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcgga gccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgc tgcagtcctccggtctgtactccctttcgtccgtggtca ccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctac atctgcaacgtgaaccacaagccgtccaacacca aagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcga taagacacacacgtgcccgccatgtccagcgcctg aattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgccta agcccaaggacaccttgatgattagccggactccc gaagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgag gaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggc gtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgg gaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgt ccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaat gggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaag gccttggccgctcctatcgaaaaaactatcagcaa ggctaagggacagccgagggaaccccaagtcta caccctgccccccttcacgcgaagagatgaccaag |

| | | |
|---|---|---|
| | | aatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattct<br>acccctccgacattgcggtggagtgggagtccaac<br>ggccagcccgagaacaactacaagactactccgc<br>ccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattcc<br>aagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcaag<br>gaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccct<br>gcacaaccactatacgcagaagtccctgtccttgag<br>cccggggaaa |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Combinada) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Combinada) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Combinada) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Kabat) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Kabat) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Kabat) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 20 | LCDR1 (Chothia) | SQSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (Chothia) | GAS |
| SEQ ID NO: 22 | LCDR3 (Chothia) | HSMYPR |
| SEQ ID NO: 23 | LCDR1 (IMGT) | QSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (IMGT) | GAS |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (IMGT) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 24 | VL | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS<br>QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA<br>SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL<br>EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK<br>VEIK |
| SEQ ID NO: 110 | ADN VL | gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagc<br>ctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccg<br>cgcctcccaatccattactcggaactacctggcctg<br>gtatcagcagaagccaggacaggcccctaggctt<br>ctgatctacggggccagctcaagagcaactggcat<br>cccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccg<br>acttcaccctgacaatttcgtccctcgaacccgagg<br>atttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgta |

| | | |
|---|---|---|
| | | cccccggacctttgggcagggaaccaaagtcgagatcaag |
| SEQ ID NO: 26 | Cadena ligera | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 111 | ADN cadena ligera | gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagcctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccgcgcctcccaatccattactcggaactacctggcctggtatcagcagaagccaggacaggcccctaggcttctgatctacggggccagctcaagagcaactggcatcccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccgacttcaccctgacaatttcgtccctcgaacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacccccggacctttgggcagggaaccaaagtcgagatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaacaggggcgagtgc |
| **XX08_N30Q_DAPA** | | |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 165 | HCDR1 (Combinada) | GFTFQTHYIH |
| SEQ ID NO: 151 | HCDR2 (Combinada) | SIGGQGGMTLYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Combinada) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 7 | HCDR1 (Kabat) | THYIH |
| SEQ ID NO: 151 | HCDR2 (Kabat) | SIGGQGGMTLYADSVKG |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Kabat) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 166 | HCDR1 (Chothia) | GFTFQTH |
| SEQ ID NO: 152 | HCDR2 (Chothia) | GGQGGM |
| SEQ ID NO: 6 | HCDR3 (Chothia) | ERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 167 | HCDR1 (IMGT) | GFTFQTHY |
| SEQ ID NO: 153 | HCDR2 (IMGT) | IGGQGGMT |
| SEQ ID NO: 12 | HCDR3 (IMGT) | ARERGYVYYHMFDP |
| SEQ ID NO: 168 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFQTHYIHWVRQAPGKGLEWVSS IGGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 169 | ADN VH | gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggt gcagcctggcggatcactgcggctgtcatgtgccgc gagcgggtttactttccagacccactacatccactgg gtccgccaagctcccggaaagggactcgaatggg tgtcctccattggtggacagggcggcatgacccttta cgcggatagcgtgaaggggaggttcaccatctccc gcgacaacagcaagaacaccctgtacctccaaat gaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtact attgcgcaagagagcggggctacgtgtactaccac |

| | | |
|---|---|---|
| | | atgttcgacccatggggacagggaacgctggtcac<br>cgtgtcctcc |
| SEQ ID NO:<br>170 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFQTHYIHWVRQAPGKGLEWVSS<br>IGGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG<br>YVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD<br>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV<br>LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH<br>TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK<br>ALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP<br>SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH<br>EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>171 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggt<br>gcagcctggcggatcactgcggctgtcatgtgccgc<br>gagcgggtttactttccagacccactacatccactgg<br>gtccgccaagctcccggaaagggactcgaatggg<br>tgtcctccattggtggacagggcggcatgacccttta<br>cgcggatagcgtgaaggggaggttcaccatctccc<br>gcgacaacagcaagaacaccctgtacctccaaat<br>gaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtact<br>attgcgcaagagagcggggctacgtgtactaccac<br>atgttcgacccatggggacagggaacgctggtcac<br>cgtgtcctccgcctccactaagggcccgtcagtgttc<br>ccgctggctccatcgtcgaagtccacctccggagg<br>aaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactactt |

| | | |
|---|---|---|
| | | ccctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcgga<br>gccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgc<br>tgcagtcctccggtctgtactccctttcgtccgtggtca<br>ccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctac<br>atctgcaacgtgaaccacaagccgtccaacacca<br>aagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcga<br>taagacacacacgtgcccgccatgtccagcgcctg<br>aattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgccta<br>agcccaaggacaccttgatgattagccggactccc<br>gaagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgag<br>gaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggc<br>gtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgg<br>gaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgt<br>ccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaat<br>gggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaag<br>gccttggccgctcctatcgaaaaaactatcagcaa<br>ggctaagggacagccgagggaaccccaagtcta<br>caccctgccccccttcacgcgaagagatgaccaag<br>aatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattct<br>acccctccgacattgcggtggagtgggagtccaac<br>ggccagcccgagaacaactacaagactactccgc<br>ccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattcc<br>aagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcaag<br>gaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccct<br>gcacaaccactatacgcagaagtccctgtccttgag<br>cccggggaaa |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Combinada) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Combinada) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Combinada) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 17 | LCDR1 (Kabat) | RASQSITRNYLA |
| SEQ ID NO: 18 | LCDR2 (Kabat) | GASSRAT |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (Kabat) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 20 | LCDR1 (Chothia) | SQSITRNY |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (Chothia) | GAS |
| SEQ ID NO: 22 | LCDR3 (Chothia) | HSMYPR |
| SEQ ID NO: 23 | LCDR1 (IMGT) | QSITRNY |
| SEQ ID NO: 21 | LCDR2 (IMGT) | GAS |
| SEQ ID NO: 19 | LCDR3 (IMGT) | QQHSMYPRT |
| SEQ ID NO: 24 | VL | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 110 | ADN VL | gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagc ctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccg cgcctcccaatccattactcggaactacctggcctg gtatcagcagaagccaggacaggcccctaggctt ctgatctacggggccagctcaagagcaactggcat cccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccg acttcaccctgacaatttcgtccctcgaacccgagg atttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgta cccccggacctttgggcagggaaccaaagtcgag atcaag |
| SEQ ID NO: 26 | Cadena ligera | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 111 | ADN cadena ligera | gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagc ctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccg cgcctcccaatccattactcggaactacctggcctg gtatcagcagaagccaggacaggcccctaggctt |

| | | |
|---|---|---|
| | | ctgatctacggggccagctcaagagcaactggcat cccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccg acttcaccctgacaatttcgtccctcgaacccgagg atttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgta cccccggacctttgggcagggaaccaaagtcgag atcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatct tcccccccagcgacgagcagctgaagagcggca ccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacc cccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggaca acgccctgcagagcggcaacagccaggagagc gtcaccgagcaggacagcaaggactccacctaca gcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccga ctacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtga cccaccagggcctgtccagccccgtgaccaagag cttcaacaggggcgagtgc |
| **XX09_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Combinada) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Kabat) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 33 | HCDR2 (Chothia) | SSDGSY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 35 | HCDR2 (IMGT) | ISSDGSYT |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 37 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 38 | ADN VH | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt<br>gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg<br>gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg<br>gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg<br>tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc<br>ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg<br>ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca<br>gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg<br>cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct<br>ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg<br>actgttagctca |
| SEQ ID NO: 39 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR<br>YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS<br>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG<br>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH<br>TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 40 | ADN cadena pesada | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt<br>gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg<br>gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg<br>gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg |

| | | |
|---|---|---|
| | | tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc<br>ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg<br>ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca<br>gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg<br>cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct<br>ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg<br>actgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct<br>tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggg<br>gcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac<br>ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcagg<br>cgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctg<br>tcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgt<br>ggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccaga<br>cctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaac<br>accaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttg<br>tgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca<br>cctgaagcagcgggggaccgtcagtcttcctcttc<br>cccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccg<br>gacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga<br>gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtac<br>gtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa<br>agccgcgggaggagcagtacaacagcacgtacc<br>gggtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggact<br>ggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc<br>aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacc<br>atctccaaagccaaagggcagccccgagaacca<br>caggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagat<br>gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca<br>aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg<br>gagagcaatgggcagccggagaacaactacaag<br>accacgcctcccgtgctggactccgacggctccttct<br>tcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag<br>gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat |

| | | |
|---|---|---|
| | | gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctccctgtctccgggtaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 172 | LCDR3 (Combinada) | QQEWAKPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 172 | LCDR3 (Kabat) | QQEWAKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 173 | LCDR3 (Chothia) | EWAKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 172 | LCDR3 (IMGT) | QQEWAKPRT |
| SEQ ID NO: 174 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 175 | ADN VL | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgccagcaggaatgggctaaaccg cgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 176 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 177 | ADN cadena ligera | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgccagcaggaatgggctaaaccg cgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa cgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccccc ccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcca gcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccggg aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccct gcagagcggcaacagccaggaaagcgtcaccg agcaggacagcaaggactccacctacagcctga gcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccac cagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaa ccggggcgagtgt |
| **XX11_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Combinada) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Kabat) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 33 | HCDR2 (Chothia) | SSDGSY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 35 | HCDR2 (IMGT) | ISSDGSYT |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 37 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR<br>YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 38 | ADN VH | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt<br>gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg<br>gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg<br>gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg<br>tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc<br>ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg<br>ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca<br>gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg<br>cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct<br>ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg<br>actgttagctca |
| SEQ ID NO: 39 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR<br>YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS<br>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG<br>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH<br>TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC |

| | | |
|---|---|---|
| | | DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 40 | ADN cadena pesada | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt<br>gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg<br>gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg<br>gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg<br>tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc<br>ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg<br>ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca<br>gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg<br>cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct<br>ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg<br>actgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct<br>tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggg<br>gcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac<br>ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcagg<br>cgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctg<br>tcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgt<br>ggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccaga<br>cctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaac<br>accaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttg<br>tgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca<br>cctgaagcagcgggggaccgtcagtcttcctcttc<br>cccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccg<br>gacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga<br>gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtac |

| | | |
|---|---|---|
| | | gtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa agccgcgggaggagcagtacaacagcacgtacc gggtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggact ggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaacca caggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagat gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg gagagcaatgggcagccggagaacaactacaag accacgcctcccgtgctggactccgacggctccttct tcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctccctgtctccgggtaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 178 | LCDR3 (Combinada) | QQSWTRPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 178 | LCDR3 (Kabat) | QQSWTRPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 179 | LCDR3 (Chothia) | SWTRPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 178 | LCDR3 (IMGT) | QQSWTRPRT |
| SEQ ID NO: 180 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS |

| | | |
|---|---|---|
| | | TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSWTRPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 181 | ADN VL | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgccagcagtcttggactcgtccgcgt acctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa |
| SEQ ID NO: 182 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSWTRPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 183 | ADN cadena ligera | Gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgccagcagtcttggactcgtccgcgt acctttggccagggcacgaaagttgaaattaaacgt acggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccca gcgacgagcagctgaagagcggcaccgccagc gtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggag |

| | | |
|---|---|---|
| | | gccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgc<br>agagcggcaacagccaggaaagcgtcaccgag<br>caggacagcaaggactccacctacagcctgagca<br>gcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaa<br>gcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccag<br>ggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaaccg<br>gggcgagtgt |
| **XX12_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Combinada) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 29 | HCDR2 (Kabat) | AISSDGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 33 | HCDR2 (Chothia) | SSDGSY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 35 | HCDR2 (IMGT) | ISSDGSYT |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 37 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR<br>YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 38 | ADN VH | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt<br>gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg<br>gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg<br>gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg<br>tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc<br>ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg<br>ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca<br>gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg |

| | | |
|---|---|---|
| | | cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct<br>ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg<br>actgttagctca |
| SEQ ID NO: 39 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR<br>YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS<br>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG<br>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH<br>TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 40 | ADN cadena pesada | caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggt<br>gcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcg<br>gcgtccggattcacctttcttcttactggatgaactgg<br>gtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg<br>tttccgctatctcttctgacggttcttacacctactatgc<br>ggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcg<br>ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaaca<br>gcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg<br>cgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgct<br>ggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtg<br>actgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct<br>tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggg |

| | | |
|---|---|---|
| | | gcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac<br>ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcagg<br>cgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctg<br>tcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgt<br>ggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccaga<br>cctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaac<br>accaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttg<br>tgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca<br>cctgaagcagcgggggggaccgtcagtcttcctcttc<br>cccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccg<br>gacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga<br>gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtac<br>gtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa<br>agccgcgggaggagcagtacaacagcacgtacc<br>gggtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggact<br>ggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc<br>aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacc<br>atctccaaagccaaagggcagccccgagaacca<br>caggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagat<br>gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca<br>aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgg<br>gagagcaatgggcagccggagaacaactacaag<br>accacgcctcccgtgctggactccgacggctccttct<br>tcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag<br>gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat<br>gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag<br>agcctctccctgtctccgggtaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 184 | LCDR3 (Combinada) | QQIWMAPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 184 | LCDR3 (Kabat) | QQIWMAPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 185 | LCDR3 (Chothia) | IWMAPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 184 | LCDR3 (IMGT) | QQIWMAPRT |
| SEQ ID NO: 186 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQIWMAPRTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 187 | ADN VL | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgccagcagatctggatggctccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa |
| SEQ ID NO: 188 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQIWMAPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 189 | ADN cadena ligera | gatatccagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc agagccagccagggtatttcttcttacctggcttggta ccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatt aatctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccg agccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttc accctgaccattagctctctgcaaccggaagactttg cgacctattattgccagcagatctggatggctccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaac gtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccc cagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcca gcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccggg aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccct gcagagcggcaacagccaggaaagcgtcaccg agcaggacagcaaggactccacctacagcctga gcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacga gaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccac cagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaa ccggggcgagtgt |
| **XX13_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 190 | HCDR2 (Combinada) | AISSKGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 190 | HCDR2 (Kabat) | AISSKGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 191 | HCDR2 (Chothia) | SSKGSY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 192 | HCDR2 (IMGT) | ISSKGSYT |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 193 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSKGSYTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 194 | ADN VH | caagttcagctccttgagtctgggggggggcctggtg caacctgggggctctctgcggctttcatgtgcggcct cagggttcactttcagctcatactggatgaattgggta cgccaagctccaggcaaaggactcgaatgggtaa gcgctatatccagcaaagggagctatacctattacg cggattccgttaagggcaggttcactatatcccgcg acaactccaaaaatactttgtatctgcaaatgaattc cctccgagccgaagataccgcagtatattactgtgc gagggacaggtactccatgatttacagctacggtgc cggtgctttcgattattggggacaggggacacttgtg accgtcagttct |
| SEQ ID NO: 195 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSKGSYTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ |

| | | |
|---|---|---|
| | | VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>196 | ADN cadena pesada | caagttcagctccttgagtctgggggggcctggtg<br>caacctgggggctctctgcggctttcatgtgcggcct<br>cagggttcactttcagctcatactggatgaattgggta<br>cgccaagctccaggcaaaggactcgaatgggtaa<br>gcgctatatccagcaaagggagctatacctattacg<br>cggattccgttaagggcaggttcactatatcccgcg<br>acaactccaaaaatactttgtatctgcaaatgaattc<br>cctccgagccgaagataccgcagtatattactgtgc<br>gagggacaggtactccatgatttacagctacggtgc<br>cggtgctttcgattattggggacaggggacacttgtg<br>accgtcagttctgcaagtaccaaagggccgtctgttt<br>tcccattggctccctcatccaagagcacgagtggag<br>gcaccgccgcgctgggatgccttgtgaaagactatt<br>tcccggagcccgtgaccgttagctggaacagcggc<br>gctcttaccagtggcgttcacacattcccagctgttttg<br>cagtcatccgggctctactctctctcatccgtggtcac<br>cgtgccgtctagttctttgggcacccagacctacatct<br>gtaacgtaaatcacaaacctagtaatactaaggtg<br>gacaagcgagttgaaccgaagagctgtgataaga<br>cacatacttgtccaccatgtccggcacccgaggca<br>gcgggggggcccagtgtttttctcttcccacccaagc<br>ccaaagacacattgatgatctcacgaaccccaga<br>ggtaacttgtgtcgtggtagatgtaagccatgagga<br>ccccgaagttaagttcaattggtatgttgacggtgta<br>gaggtgcacaatgccaaaactaaaccccgggag<br>gagcaatacaactcaacttacagagtcgtatccgtg<br>ctgaccgttttgcaccaggattggttgaatggtaagg<br>aatacaaatgtaaagtgagcaataaagctctccca<br>gcgcccatcgagaagaccattagcaaagccaag |

| | | |
|---|---|---|
| | | ggtcaacccagggaaccccaggtatatacgctgcc accctcaagggaagagatgacaaagaatcaagt gtcactgacgtgtcttgtcaagggtttctatcctagcg acattgcggtggaatgggagtcaaatgggcaaccc gagaacaactacaagactactcctcccgtcctgga cagcgacggctccttcttcctgtatagtaaactgacc gtcgataaaagtaggtggcagcaggggaatgtcttt agttgctctgtcatgcatgaggcgctccataaccact acacccaaaaatctttgagcttgagccctgggaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (Combinada) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (Kabat) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 135 | LCDR3 (Chothia) | TWRKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (IMGT) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 136 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 197 | ADN VL | gacattcaaatgacacaaagtccgtccagtcttagt gcttctgtgggcgatagggtcaccatcacttgtcggg cgtctcaggggatcagctcttacttggcatggtatca |

| | | |
|---|---|---|
| | | acaaaagccaggaaaagcacctaaattgcttattta<br>tacagcgtccaccctccagtcaggagtgcctagtag<br>gttctcaggctctgggtccggtactgacttcacgctg<br>actatatcaagcttgcaacccgaagattttgcaacat<br>actactgccaacagacatggaggaagccaagaa<br>ctttcggtcagggaacgaaagttgagataaag |
| SEQ ID NO:<br>138 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS<br>QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS<br>TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL<br>QPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGT<br>KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT<br>ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL<br>QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL<br>TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO:<br>198 | ADN cadena ligera | gacattcaaatgacacaaagtccgtccagtcttagt<br>gcttctgtgggcgatagggtcaccatcacttgtcggg<br>cgtctcaggggatcagctcttacttggcatggtatca<br>acaaaagccaggaaaagcacctaaattgcttattta<br>tacagcgtccaccctccagtcaggagtgcctagtag<br>gttctcaggctctgggtccggtactgacttcacgctg<br>actatatcaagcttgcaacccgaagattttgcaacat<br>actactgccaacagacatggaggaagccaagaa<br>ctttcggtcagggaacgaaagttgagataaagcgc<br>actgtcgcagcaccttccgtgttcattttcccgccttcc<br>gacgagcagcttaaatcagggaccgcgagtgttgtt<br>tgcttgcttaataactttacccacgggaagccaaag<br>ttcagtggaaggtggacaatgcactccaaagcggg<br>aatagtcaggagtcagttactgagcaagatagtaa<br>agactctacttactctttgagttcaaccttgaccctctc<br>aaaagcggactacgagaagcataaagtgtacgcc<br>tgcgaggtgacgcatcaaggtttgtcttccccggtta<br>cgaagtcctttaatagggggggaatgt |

| **XX14_LALA** | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 190 | HCDR2 (Combinada) | AISSKGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 190 | HCDR2 (Kabat) | AISSKGSYTYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 191 | HCDR2 (Chothia) | SSKGSY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 192 | HCDR2 (IMGT) | ISSKGSYT |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 193 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSKGSYTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 194 | ADN VH | caagttcagctccttgagtctgggggggggcctggtg caacctgggggctctctgcggctttcatgtgcggcct cagggttcactttcagctcatactggatgaattgggta cgccaagctccaggcaaaggactcgaatgggtaa gcgctatatccagcaaagggagctatacctattacg cggattccgttaagggcaggttcactatatcccgcg acaactccaaaaatactttgtatctgcaaatgaattc cctccgagccgaagataccgcagtatattactgtgc gagggacaggtactccatgatttacagctacggtgc cggtgctttcgattattggggacaggggacacttgtg accgtcagttct |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 195 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSKGSYTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 196 | ADN cadena pesada | caagttcagctccttgagtctgggggggcctggtg caacctgggggctctctgcggctttcatgtgcggcct cagggttcactttcagctcatactggatgaattgggta cgccaagctccaggcaaaggactcgaatgggtaa gcgctatatccagcaaagggagctatacctattacg cggattccgttaagggcaggttcactatatcccgcg acaactccaaaaatactttgtatctgcaaatgaattc cctccgagccgaagataccgcagtatattactgtgc gagggacaggtactccatgatttacagctacggtgc cggtgctttcgattattggggacaggggacacttgtg accgtcagttctgcaagtaccaaagggccgtctgttt tcccattggctccctcatccaagagcacgagtggag gcaccgccgcgctgggatgccttgtgaaagactatt tcccggagcccgtgaccgttagctggaacagcggc gctcttaccagtggcgttcacacattcccagctgttttg |

| | | |
|---|---|---|
| | | cagtcatccgggctctactctctctcatccgtggtcac cgtgccgtctagttctttgggcacccagacctacatct gtaacgtaaatcacaaacctagtaatactaaggtg gacaagcgagttgaaccgaagagctgtgataaga cacatacttgtccaccatgtccggcacccgaggca gcgggggggcccagtgtttttctcttcccacccaagc ccaaagacacattgatgatctcacgaaccccaga ggtaacttgtgtcgtggtagatgtaagccatgagga ccccgaagttaagttcaattggtatgttgacggtgta gaggtgcacaatgccaaaactaaaccccgggag gagcaatacaactcaacttacagagtcgtatccgtg ctgaccgttttgcaccaggattggttgaatggtaagg aatacaaatgtaaagtgagcaataaagctctccca gcgcccatcgagaagaccattagcaaagccaag ggtcaacccagggaaccccaggtatatacgctgcc accctcaagggaagagatgacaaagaatcaagt gtcactgacgtgtcttgtcaagggtttctatcctagcg acattgcggtggaatgggagtcaaatgggcaaccc gagaacaactacaagactactcctcccgtcctgga cagcgacggctccttcttcctgtatagtaaactgacc gtcgataaaagtaggtggcagcaggggaatgtcttt agttgctctgtcatgcatgaggcgctccataaccact acacccaaaaatctttgagcttgagccctgggaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 172 | LCDR3 (Combinada) | QQEWAKPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 172 | LCDR3 (Kabat) | QQEWAKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 173 | LCDR3 (Chothia) | EWAKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 172 | LCDR3 (IMGT) | QQEWAKPRT |
| SEQ ID NO: 174 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 199 | ADN VL | gatatacagatgacgcaaagtccctctagtctttctg caagtgtcggggacagagttaccattacctgcaga gcgtcacaaggcatctctagttatctcgcgtggtacc aacagaagccaggtaaagcacctaaactgttgattt acacggcatcaacattgcagtcaggtgtcccctccc gatttagtggcagtggtagcggtacagattttactctt accatttcatctcttcagccagaagattttgctacgta ctactgtcaacaagaatgggctaaaccacgaacct ttggacagggtacgaaggtcgaaataaaa |
| SEQ ID NO: 176 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 200 | ADN cadena ligera | gatatacagatgacgcaaagtccctctagtctttctg caagtgtcggggacagagttaccattacctgcaga gcgtcacaaggcatctctagttatctcgcgtggtacc aacagaagccaggtaaagcacctaaactgttgattt |

| | | |
|---|---|---|
| | | acacggcatcaacattgcagtcaggtgtcccctccc gatttagtggcagtggtagcggtacagattttactctt accatttcatctcttcagccagaagattttgctacgta ctactgtcaacaagaatgggctaaaccacgaacct ttggacagggtacgaaggtcgaaataaaacggac cgttgccgccccctccgtcttcatcttccccccgtctg acgagcagctcaaatccggcacagcttctgtagtct gcttgctgaataacttctacccaagagaagccaaa gttcagtggaaggtcgataatgcattgcaatctggta atagtcaggaatctgtgactgagcaggatagcaaa gactcaacttacagcctctcttcaaccttgacgttgtc caaagcggattatgagaaacacaaggtgtacgctt gcgaggtgacgcatcaagggcttagttccccggta accaaatctttcaaccgaggtgaatgc |
| **XX15_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Combinada) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Kabat) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 120 | HCDR2 (Chothia) | ESKGNY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 121 | HCDR2 (IMGT) | IESKGNYI |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 201 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS |

| | | |
|---|---|---|
| | | VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY<br>SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO:<br>202 | ADN VH | caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtc<br>caacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcat<br>caggattcacctttagtagctattggatgaactgggtc<br>cggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaa<br>gtgtcattgaatcaaagggcaactacatcttttatgct<br>gattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggac<br>aattcaaaaaatactttgtatctgcagatgaactctct<br>cagggcagaagacacggccgtttattactgcgccc<br>gcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgca<br>ggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgtta<br>ctgtcagtagc |
| SEQ ID NO:<br>203 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY<br>SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSA<br>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC<br>LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 204 | ADN cadena pesada | caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtc caacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcat caggattcacctttagtagctattggatgaactgggtc cggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaa gtgtcattgaatcaaagggcaactacatcttttatgct gattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggac aattcaaaaaatactttgtatctgcagatgaactctct cagggcagaagacacggccgtttattactgcgccc gcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgca ggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgtta ctgtcagtagcgcctcaacgaaaggaccgtccgtg tttcctcttgctcctagctccaaatccacctcaggtgg aacggccgccctggggtgcctggtaaaggactattt cccagagccagttactgtgtcttggaattctggtgcat tgacaagtggcgtacacacttttcccgcggtcctcca atctagtggtctgtactcactgtcctccgttgtgactgt cccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgt aatgttaatcataagccgtcaaacacgaaggtgga taagagggtagaacctaagtcatgtgacaaaacg catacttgccccccctgccctgcgccggaagccgct ggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaa aggacactctgatgattagccggacaccggaggtc acttgtgttgtagttgacgtcagccatgaggatcctga ggtgaaatttaattggtacgtggacggggttgaagtc cacaatgctaaaactaaacctagggaagagcaat ataatagtacatacagggttgtcagtgtgctgaccgt tctccatcaggactggctgaacggcaaggaataca agtgcaaggtcagcaacaaggccttgccggcccc catcgagaagacgatctccaaagccaaggggca accccgagaaccgcaggtatacacgctcccccct agtagagaagagatgacaaagaatcaagtttcctt gacgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtgacatc gcagtcgaatgggagagcaacgggcagccggag |

| | | |
|---|---|---|
| | | aataactataaaacaaccccccccgtgcttgactca gacgggtcatttttctgtatagcaaattgactgttgat aaatcacggtggcaacaaggaaacgtgtttagttg cagcgtaatgcacgaagctctccacaatcactatac tcaaaagtcactgtcactctcccctggcaag |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 126 | LCDR3 (Combinada) | QQEWVKPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 126 | LCDR3 (Kabat) | QQEWVKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 127 | LCDR3 (Chothia) | EWVKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 126 | LCDR3 (IMGT) | QQEWVKPRT |
| SEQ ID NO: 128 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWVKPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 205 | ADN VL | gacatacaaatgacgcaatctccgagtagcttgtca gcgtccgtaggcgaccgagtaacgattacgtgtag agcgagccagggaatttcatcttatttggcttggtatc agcaaaagccgggaaaagcacccaaactcctca tttatactgccagcacgttgcaaagcggcgttccga gtcggttctctggatcagggtccgggacggacttca ccttgacgatttcatctttgcaacctgaagattttgcaa |

| | | |
|---|---|---|
| | | catactactgtcaacaggagtgggtgaagccaagg accttcggacaaggcacgaaggtcgaaatcaag |
| SEQ ID NO: 130 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWVKPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 206 | ADN cadena ligera | gacatacaaatgacgcaatctccgagtagcttgtca gcgtccgtaggcgaccgagtaacgattacgtgtag agcgagccagggaatttcatcttatttggcttggtatc agcaaaagccgggaaaagcacccaaactcctca tttatactgccagcacgttgcaaagcggcgttccga gtcggttctctggatcagggtccgggacggacttca ccttgacgatttcatctttgcaacctgaagattttgcaa catactactgtcaacaggagtgggtgaagccaagg accttcggacaaggcacgaaggtcgaaatcaagc gaaccgtggcagctccgtccgtgtttatttttccgcctt ccgacgaacaacttaaaagtggaacagcctctgtc gtctgtctccttaacaacttctaccccagggaagcta aagtacagtggaaggtagataacgctctgcaaagt ggtaattctcaggagagcgtcacggaacaggactc caaagactccacctattctctgagctctacactgacg ctcagcaaggcagactacgaaaagcacaaagtat atgcgtgtgaggtgacgcatcaaggccttagcagtc cagttacaaaaagttttaacaggggagaatgc |
| **XX15_DAPA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Combinada) | VIESKGNYIFYADSVKG |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Kabat) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 120 | HCDR2 (Chothia) | ESKGNY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 121 | HCDR2 (IMGT) | IESKGNYI |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 122 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 207 | ADN VH | gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggt ccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagc ctccggattcacctttcgtcgtactggatgaactggg tcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtg tctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacg cggacagcgtgaagggccggttcactatcagcag agacaacagcaagaacaccctgtacctccaaatg aactcgctgagggccgaagatactgccgtgtacta ctgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctat ggtgccggagcgttcgattactggggacagggaac cctcgtgaccgtcagctcc |
| SEQ ID NO: 208 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY |

| | | |
|---|---|---|
| | | SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSA<br>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC<br>LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN<br>STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV<br>YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD<br>SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS<br>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>209 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggt<br>ccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagc<br>ctccggattcacctttcgtcgtactggatgaactggg<br>tcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtg<br>tctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacg<br>cggacagcgtgaagggccggttcactatcagcag<br>agacaacagcaagaacaccctgtacctccaaatg<br>aactcgctgagggccgaagatactgccgtgtacta<br>ctgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctat<br>ggtgccggagcgttcgattactggggacagggaac<br>cctcgtgaccgtcagctccgcctcaaccaagggcc<br>cgtcagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccac<br>ctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtca<br>aggactacttccctgagccagtgaccgtgtcgtgga<br>acagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttc<br>ccgcggtgctgcagtcctccggtctgtactccctttcg<br>tccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacc<br>cagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccgtc<br>caacaccaaagtggataagcgggtggagccgaa |

| | | |
|---|---|---|
| | | gtcctgcgataagacacacgtgcccgccatgtc cagcgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctg ttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagc cggactcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtg tcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtac gtggacggcgtcgaagtgcacaacgccaagacta agccccgggaggaacagtacaacagcacctacc gggtcgtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggact ggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtc caacaaggccttggccgctcctatcgaaaaaacta tcagcaaggctaagggacagccgagggaacccc aagtctacaccctgcccccttcacgcgaagagatg accaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaa gggattctacccctccgacattgcggtggagtggga gtccaacggccagcccgagaacaactacaagact actccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttc ctgtattccaagctgaccgtggacaagtcccggtgg cagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcac gaagccctgcacaaccactatacgcagaagtccct gtccttgagcccggggaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 126 | LCDR3 (Combinada) | QQEWVKPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 126 | LCDR3 (Kabat) | QQEWVKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 127 | LCDR3 (Chothia) | EWVKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 126 | LCDR3 (IMGT) | QQEWVKPRT |
| SEQ ID NO: 128 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWVKPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 210 | ADN VL | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg cgacctactactgccagcaagaatgggtgaagcc caggacatttggccagggcactaaggtcgagatta ag |
| SEQ ID NO: 130 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWVKPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 211 | ADN cadena ligera | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca |

| | | |
|---|---|---|
| | | ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg cgacctactactgccagcaagaatgggtgaagcc caggacatttggccagggcactaaggtcgagatta agcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccc ccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgc cagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccg ggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgc cctgcagagcggcaacagccaggagagcgtcac cgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacg agaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccca ccagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttca acaggggcgagtgc |
| **XX16_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Combinada) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Kabat) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 120 | HCDR2 (Chothia) | ESKGNY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 121 | HCDR2 (IMGT) | IESKGNYI |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 201 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK |

| | | |
|---|---|---|
| | | NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY<br>SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO:<br>202 | ADN VH | caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtc<br>caacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcat<br>caggattcacctttagtagctattggatgaactgggtc<br>cggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaa<br>gtgtcattgaatcaaagggcaactacatcttttatgct<br>gattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggac<br>aattcaaaaaatactttgtatctgcagatgaactctct<br>cagggcagaagacacggccgtttattactgcgccc<br>gcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgca<br>ggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgtta<br>ctgtcagtagc |
| SEQ ID NO:<br>203 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY<br>SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSA<br>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC<br>LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>204 | ADN cadena pesada | caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtc<br>caacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcat |

| | | |
|---|---|---|
| | | caggattcacctttagtagctattggatgaactgggtc<br>cggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaa<br>gtgtcattgaatcaaagggcaactacatcttttatgct<br>gattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggac<br>aattcaaaaaatactttgtatctgcagatgaactctct<br>cagggcagaagacacggccgtttattactgcgccc<br>gcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgca<br>ggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgtta<br>ctgtcagtagcgcctcaacgaaaggaccgtccgtg<br>tttcctcttgctcctagctccaaatccacctcaggtgg<br>aacggccgccctggggtgcctggtaaaggactattt<br>cccagagccagttactgtgtcttggaattctggtgcat<br>tgacaagtggcgtacacacttttcccgcggtcctcca<br>atctagtggtctgtactcactgtcctccgttgtgactgt<br>cccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgt<br>aatgttaatcataagccgtcaaacacgaaggtgga<br>taagagggtagaacctaagtcatgtgacaaaacg<br>catacttgccccccctgccctgcgccggaagccgct<br>ggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaa<br>aggacactctgatgattagccggacaccggaggtc<br>acttgtgttgtagttgacgtcagccatgaggatcctga<br>ggtgaaatttaattggtacgtggacggggttgaagtc<br>cacaatgctaaaactaaacctagggaagagcaat<br>ataatagtacatacagggttgtcagtgtgctgaccgt<br>tctccatcaggactggctgaacggcaaggaataca<br>agtgcaaggtcagcaacaaggccttgccggcccc<br>catcgagaagacgatctccaaagccaaggggca<br>accccgagaaccgcaggtatacacgctcccccct<br>agtagagaagagatgacaaagaatcaagtttcctt<br>gacgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtgacatc<br>gcagtcgaatgggagagcaacgggcagccggag<br>aataactataaaacaaccccccccgtgcttgactca<br>gacgggtcatttttctgtatagcaaattgactgttgat |

| | | |
|---|---|---|
| | | aaatcacggtggcaacaaggaaacgtgtttagttg cagcgtaatgcacgaagctctccacaatcactatac tcaaaagtcactgtcactctcccctggcaag |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (Combinada) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (Kabat) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 135 | LCDR3 (Chothia) | TWRKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (IMGT) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 136 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 197 | ADN VL | gacattcaaatgacacaaagtccgtccagtcttagt gcttctgtgggcgatagggtcaccatcacttgtcggg cgtctcaggggatcagctcttacttggcatggtatca acaaaagccaggaaaagcacctaaattgcttattta tacagcgtccaccctccagtcaggagtgcctagtag gttctcaggctctgggtccggtactgacttcacgctg actatatcaagcttgcaacccgaagattttgcaacat actactgccaacagacatggaggaagccaagaa ctttcggtcagggaacgaaagttgagataaag |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 138 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 198 | ADN cadena ligera | gacattcaaatgacacaaagtccgtccagtcttagt gcttctgtgggcgatagggtcaccatcacttgtcggg cgtctcaggggatcagctcttacttggcatggtatca acaaaagccaggaaaagcacctaaattgcttattta tacagcgtccaccctccagtcaggagtgcctagtag gttctcaggctctgggtccggtactgacttcacgctg actatatcaagcttgcaacccgaagattttgcaacat actactgccaacagacatggaggaagccaagaa ctttcggtcagggaacgaaagttgagataaagcgc actgtcgcagcaccttccgtgttcattttcccgccttcc gacgagcagcttaaatcagggaccgcgagtgttgtt tgcttgcttaataacttttacccacgggaagccaaag ttcagtggaaggtggacaatgcactccaaagcggg aatagtcaggagtcagttactgagcaagatagtaa agactctacttactctttgagttcaaccttgaccctctc aaaagcggactacgagaagcataaagtgtacgcc tgcgaggtgacgcatcaaggtttgtcttccccggtta cgaagtcctttaatagggggggaatgt |
| **XX16_DAPA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Combinada) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Kabat) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 120 | HCDR2 (Chothia) | ESKGNY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 121 | HCDR2 (IMGT) | IESKGNYI |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 122 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 207 | ADN VH | gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggt ccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagc ctccggattcacctttcgtcgtactggatgaactggg tcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtg tctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacg cggacagcgtgaagggccggttcactatcagcag agacaacagcaagaacaccctgtacctccaaatg aactcgctgagggccgaagatactgccgtgtacta ctgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctat ggtgccggagcgttcgattactggggacagggaac cctcgtgaccgtcagctcc |
| SEQ ID NO: 208 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC |

| | | |
|---|---|---|
| | | LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN<br>STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV<br>YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD<br>SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS<br>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 209 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggt<br>ccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagc<br>ctccggattcacctttcgtcgtactggatgaactggg<br>tcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtg<br>tctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacg<br>cggacagcgtgaagggccggttcactatcagcag<br>agacaacagcaagaacaccctgtacctccaaatg<br>aactcgctgagggccgaagatactgccgtgtacta<br>ctgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctat<br>ggtgccggagcgttcgattactggggacagggaac<br>cctcgtgaccgtcagctccgcctcaaccaagggcc<br>cgtcagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccac<br>ctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtca<br>aggactacttccctgagccagtgaccgtgtcgtgga<br>acagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttc<br>ccgcggtgctgcagtcctccggtctgtactccctttcg<br>tccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacc<br>cagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccgtc<br>caacaccaaagtggataagcgggtggagccgaa<br>gtcctgcgataagacacacacgtgcccgccatgtc<br>cagcgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctg |

| | | |
|---|---|---|
| | | ttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagc cggactcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtg tcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtac gtggacggcgtcgaagtgcacaacgccaagacta agccccgggaggaacagtacaacagcacctacc gggtcgtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggact ggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtc caacaaggccttggccgctcctatcgaaaaaacta tcagcaaggctaagggacagccgagggaacccc aagtctacaccctgccccttcacgcgaagagatg accaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaa gggattctacccctccgacattgcggtggagtggga gtccaacggccagcccgagaacaactacaagact actccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttc ctgtattccaagctgaccgtggacaagtcccggtgg cagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcac gaagccctgcacaaccactatacgcagaagtccct gtccttgagcccggggaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (Combinada) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (Kabat) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 135 | LCDR3 (Chothia) | TWRKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 134 | LCDR3 (IMGT) | QQTWRKPRT |
| SEQ ID NO: 136 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 143 | ADN VL | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg cgacctactactgccagcaaacctggcggaagcc caggacatttggccagggcactaaggtcgagatta ag |
| SEQ ID NO: 138 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 144 | ADN cadena ligera | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg |

| | | |
|---|---|---|
| | | cgacctactactgccagcaaacctggcggaagcc caggacatttggccagggcactaaggtcgagatta agcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccc ccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgc cagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccg ggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgc cctgcagagcggcaacagccaggagagcgtcac cgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacg agaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccca ccagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttca acaggggcgagtgc |
| **XX17_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Combinada) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Kabat) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 120 | HCDR2 (Chothia) | ESKGNY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 121 | HCDR2 (IMGT) | IESKGNYI |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 201 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK |

| | | |
|---|---|---|
| | | NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY<br>SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO:<br>202 | ADN VH | caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtc<br>caacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcat<br>caggattcacctttagtagctattggatgaactgggtc<br>cggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaa<br>gtgtcattgaatcaaagggcaactacatcttttatgct<br>gattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggac<br>aattcaaaaaatactttgtatctgcagatgaactctct<br>cagggcagaagacacggccgtttattactgcgccc<br>gcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgca<br>ggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgtta<br>ctgtcagtagc |
| SEQ ID NO:<br>203 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY<br>SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSA<br>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC<br>LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>204 | ADN cadena pesada | caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtc<br>caacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcat |

| | | |
|---|---|---|
| | | caggattcacctttagtagctattggatgaactgggtc<br>cggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaa<br>gtgtcattgaatcaaagggcaactacatcttttatgct<br>gattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggac<br>aattcaaaaaatactttgtatctgcagatgaactctct<br>cagggcagaagacacggccgtttattactgcgccc<br>gcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgca<br>ggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgtta<br>ctgtcagtagcgcctcaacgaaaggaccgtccgtg<br>tttcctcttgctcctagctccaaatccacctcaggtgg<br>aacggccgccctggggtgcctggtaaaggactattt<br>cccagagccagttactgtgtcttggaattctggtgcat<br>tgacaagtggcgtacacacttttcccgcggtcctcca<br>atctagtggtctgtactcactgtcctccgttgtgactgt<br>cccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgt<br>aatgttaatcataagccgtcaaacacgaaggtgga<br>taagagggtagaacctaagtcatgtgacaaaacg<br>catacttgccccccctgccctgcgccggaagccgct<br>ggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaa<br>aggacactctgatgattagccggacaccggaggtc<br>acttgtgttgtagttgacgtcagccatgaggatcctga<br>ggtgaaatttaattggtacgtggacggggttgaagtc<br>cacaatgctaaaactaaacctagggaagagcaat<br>ataatagtacatacagggttgtcagtgtgctgaccgt<br>tctccatcaggactggctgaacggcaaggaataca<br>agtgcaaggtcagcaacaaggccttgccggcccc<br>catcgagaagacgatctccaaagccaaggggca<br>accccgagaaccgcaggtatacacgctcccccct<br>agtagagaagagatgacaaagaatcaagtttcctt<br>gacgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtgacatc<br>gcagtcgaatgggagagcaacgggcagccggag<br>aataactataaaacaaccccccccgtgcttgactca<br>gacgggtcatttttctgtatagcaaattgactgttgat |

| | | |
|---|---|---|
| | | aaatcacggtggcaacaaggaaacgtgtttagttg cagcgtaatgcacgaagctctccacaatcactatac tcaaaagtcactgtcactctcccctggcaag |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 145 | LCDR3 (Combinada) | QQIWTVPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 145 | LCDR3 (Kabat) | QQIWTVPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 146 | LCDR3 (Chothia) | IWTVPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 145 | LCDR3 (IMGT) | QQIWTVPRT |
| SEQ ID NO: 147 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQIWTVPRTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 212 | ADN VL | gacatacagatgactcagagtccttcctccctcagtg cttcagtgggtgatcgcgtgacgatcacgtgcagag cctcacaagggatctccagttacctggcctggtatca acaaaaaccaggcaaggcgcctaagctgttgatat atacggcatctacattgcagtctggggtaccaagtc gattcagtggttctggctcaggcactgactttaccctt acaatatcaagtcttcagccggaggatttcgcaactt actattgccagcagatttggacggtgccgcgcacttt cggtcagggaacaaaggtggaaataaaa |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 149 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQIWTVPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 213 | ADN cadena ligera | gacatacagatgactcagagtccttcctccctcagtg cttcagtgggtgatcgcgtgacgatcacgtgcagag cctcacaagggatctccagttacctggcctggtatca acaaaaaccaggcaaggcgcctaagctgttgatat atacggcatctacattgcagtctggggtaccaagtc gattcagtggttctggctcaggcactgactttacccctt acaatatcaagtcttcagccggaggatttcgcaactt actattgccagcagatttggacggtgccgcgcacttt cggtcagggaacaaaggtggaaataaaaagaac ggtcgcagcaccgagtgttttcatcttccctccctccg acgagcagcttaaaagcggtacagccagcgtagt gtgtttgttgaataatttttatccacgcgaagcaaaag ttcagtggaaggtagacaacgcattgcaaagcgg aaattcccaagaaagtgttacggagcaagacagt aaggactctacatattccttgtcatcaacactcaccct tagtaaagcagattacgagaaacacaaggtctatg catgtgaggtaacgcatcagggcctctccagtcccg tcaccaagtccttcaacaggggtgagtgc |
| **XX17_DAPA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Combinada) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Kabat) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 120 | HCDR2 (Chothia) | ESKGNY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 121 | HCDR2 (IMGT) | IESKGNYI |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 122 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 207 | ADN VH | gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggt ccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagc ctccggattcacctttcgtcgtactggatgaactggg tcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtg tctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacg cggacagcgtgaagggccggttcactatcagcag agacaacagcaagaacaccctgtacctccaaatg aactcgctgagggccgaagatactgccgtgtacta ctgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctat ggtgccggagcgttcgattactggggacagggaac cctcgtgaccgtcagctcc |
| SEQ ID NO: 208 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC |

| | | |
|---|---|---|
| | | LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN<br>STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV<br>YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD<br>SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS<br>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 209 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggt<br>ccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagc<br>ctccggattcacctttcgtcgtactggatgaactggg<br>tcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtg<br>tctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacg<br>cggacagcgtgaagggccggttcactatcagcag<br>agacaacagcaagaacaccctgtacctccaaatg<br>aactcgctgagggccgaagatactgccgtgtacta<br>ctgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctat<br>ggtgccggagcgttcgattactggggacagggaac<br>cctcgtgaccgtcagctccgcctcaaccaagggcc<br>cgtcagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccac<br>ctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtca<br>aggactacttccctgagccagtgaccgtgtcgtgga<br>acagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttc<br>ccgcggtgctgcagtcctccggtctgtactccctttcg<br>tccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacc<br>cagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccgtc<br>caacaccaaagtggataagcgggtggagccgaa<br>gtcctgcgataagacacacacgtgcccgccatgtc<br>cagcgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctg |

| | | |
|---|---|---|
| | | ttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagc cggactcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtg tcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtac gtggacggcgtcgaagtgcacaacgccaagacta agccccgggaggaacagtacaacagcacctacc gggtcgtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggact ggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtc caacaaggccttggccgctcctatcgaaaaaacta tcagcaaggctaagggacagccgagggaacccc aagtctacaccctgccccttcacgcgaagagatg accaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaa gggattctacccctccgacattgcggtggagtggga gtccaacggccagcccgagaacaactacaagact actccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttc ctgtattccaagctgaccgtggacaagtcccggtgg cagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcac gaagccctgcacaaccactatacgcagaagtccct gtccttgagcccggggaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 145 | LCDR3 (Combinada) | QQIWTVPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 145 | LCDR3 (Kabat) | QQIWTVPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 146 | LCDR3 (Chothia) | IWTVPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 145 | LCDR3 (IMGT) | QQIWTVPRT |
| SEQ ID NO: 147 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQIWTVPRTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 214 | ADN VL | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg cgacctactactgccagcaaatctggaccgtgccc aggacatttggccagggcactaaggtcgagattaa g |
| SEQ ID NO: 149 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQIWTVPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 215 | ADN cadena ligera | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg |

| | | |
|---|---|---|
| | | cgacctactactgccagcaaatctggaccgtgccc aggacatttggccagggcactaaggtcgagattaa gcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccc cccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcc agcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgg gaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggagagcgtcacc gagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacg agaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccca ccagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttca acaggggcgagtgc |
| **XX18_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Combinada) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Kabat) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 120 | HCDR2 (Chothia) | ESKGNY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 121 | HCDR2 (IMGT) | IESKGNYI |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 201 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK |

| | | |
|---|---|---|
| | | NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY<br>SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO:<br>202 | ADN VH | caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtc<br>caacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcat<br>caggattcacctttagtagctattggatgaactgggtc<br>cggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaa<br>gtgtcattgaatcaaagggcaactacatcttttatgct<br>gattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggac<br>aattcaaaaaatactttgtatctgcagatgaactctct<br>cagggcagaagacacggccgtttattactgcgccc<br>gcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgca<br>ggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgtta<br>ctgtcagtagc |
| SEQ ID NO:<br>203 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY<br>SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSA<br>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC<br>LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>204 | ADN cadena pesada | caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtc<br>caacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcat |

| | | |
|---|---|---|
| | | caggattcacctttagtagctattggatgaactgggtc<br>cggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaa<br>gtgtcattgaatcaaagggcaactacatcttttatgct<br>gattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggac<br>aattcaaaaaatactttgtatctgcagatgaactctct<br>cagggcagaagacacggccgtttattactgcgccc<br>gcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgca<br>ggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgtta<br>ctgtcagtagcgcctcaacgaaaggaccgtccgtg<br>tttcctcttgctcctagctccaaatccacctcaggtgg<br>aacggccgccctggggtgcctggtaaaggactattt<br>cccagagccagttactgtgtcttggaattctggtgcat<br>tgacaagtggcgtacacacttttcccgcggtcctcca<br>atctagtggtctgtactcactgtcctccgttgtgactgt<br>cccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgt<br>aatgttaatcataagccgtcaaacacgaaggtgga<br>taagagggtagaacctaagtcatgtgacaaaacg<br>catacttgccccccctgccctgcgccggaagccgct<br>ggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaa<br>aggacactctgatgattagccggacaccggaggtc<br>acttgtgttgtagttgacgtcagccatgaggatcctga<br>ggtgaaatttaattggtacgtggacggggttgaagtc<br>cacaatgctaaaactaaacctagggaagagcaat<br>ataatagtacatacagggttgtcagtgtgctgaccgt<br>tctccatcaggactggctgaacggcaaggaataca<br>agtgcaaggtcagcaacaaggccttgccggcccc<br>catcgagaagacgatctccaaagccaaggggca<br>accccgagaaccgcaggtatacacgctcccccct<br>agtagagaagagatgacaaagaatcaagtttcctt<br>gacgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtgacatc<br>gcagtcgaatgggagagcaacgggcagccggag<br>aataactataaaacaaccccccccgtgcttgactca<br>gacgggtcatttttctgtatagcaaattgactgttgat |

| | | |
|---|---|---|
| | | aaatcacggtggcaacaaggaaacgtgtttagttg cagcgtaatgcacgaagctctccacaatcactatac tcaaaagtcactgtcactctcccctggcaag |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 172 | LCDR3 (Combinada) | QQEWAKPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 172 | LCDR3 (Kabat) | QQEWAKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 173 | LCDR3 (Chothia) | EWAKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 172 | LCDR3 (IMGT) | QQEWAKPRT |
| SEQ ID NO: 174 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 199 | ADN VL | gatatacagatgacgcaaagtccctctagtctttctg caagtgtcggggacagagttaccattacctgcaga gcgtcacaaggcatctctagttatctcgcgtggtacc aacagaagccaggtaaagcacctaaactgttgattt acacggcatcaacattgcagtcaggtgtcccctccc gatttagtggcagtggtagcggtacagattttactctt accatttcatctcttcagccagaagattttgctacgta ctactgtcaacaagaatgggctaaaccacgaacct ttggacagggtacgaaggtcgaaataaaa |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 176 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 200 | ADN cadena ligera | gatatacagatgacgcaaagtccctctagtctttctg caagtgtcggggacagagttaccattacctgcaga gcgtcacaaggcatctctagttatctcgcgtggtacc aacagaagccaggtaaagcacctaaactgttgattt acacggcatcaacattgcagtcaggtgtcccctccc gatttagtggcagtggtagcggtacagattttactctt accatttcatctcttcagccagaagattttgctacgta ctactgtcaacaagaatgggctaaaccacgaacct ttggacagggtacgaaggtcgaaataaaacggac cgttgccgccccctccgtcttcatcttccccccgtctg acgagcagctcaaatccggcacagcttctgtagtct gcttgctgaataacttctacccaagagaagccaaa gttcagtggaaggtcgataatgcattgcaatctggta atagtcaggaatctgtgactgagcaggatagcaaa gactcaacttacagcctctcttcaaccttgacgttgtc caaagcggattatgagaaacacaaggtgtacgctt gcgaggtgacgcatcaagggcttagttccccggta accaaatctttcaaccgaggtgaatgc |
| **XX18_DAPA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Combinada) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Kabat) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 120 | HCDR2 (Chothia) | ESKGNY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 121 | HCDR2 (IMGT) | IESKGNYI |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 122 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 207 | ADN VH | gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggt ccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagc ctccggattcacctttcgtcgtactggatgaactggg tcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtg tctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacg cggacagcgtgaagggccggttcactatcagcag agacaacagcaagaacaccctgtacctccaaatg aactcgctgagggccgaagatactgccgtgtacta ctgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctat ggtgccggagcgttcgattactggggacagggaac cctcgtgaccgtcagctcc |
| SEQ ID NO: 208 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC |

| | | |
|---|---|---|
| | | LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN<br>STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV<br>YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD<br>SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS<br>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>209 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggt<br>ccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagc<br>ctccggattcacctttcgtcgtactggatgaactggg<br>tcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtg<br>tctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacg<br>cggacagcgtgaagggccggttcactatcagcag<br>agacaacagcaagaacaccctgtacctccaaatg<br>aactcgctgagggccgaagatactgccgtgtacta<br>ctgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctat<br>ggtgccggagcgttcgattactggggacagggaac<br>cctcgtgaccgtcagctccgcctcaaccaagggcc<br>cgtcagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccac<br>ctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtca<br>aggactacttccctgagccagtgaccgtgtcgtgga<br>acagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttc<br>ccgcggtgctgcagtcctccggtctgtactccctttcg<br>tccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacc<br>cagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccgtc<br>caacaccaaagtggataagcgggtggagccgaa<br>gtcctgcgataagacacacacgtgcccgccatgtc<br>cagcgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctg |

| | | |
|---|---|---|
| | | ttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagc cggactcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtg tcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtac gtggacggcgtcgaagtgcacaacgccaagacta agccccgggaggaacagtacaacagcacctacc gggtcgtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggact ggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtc caacaaggccttggccgctcctatcgaaaaaacta tcagcaaggctaagggacagccgagggaacccc aagtctacaccctgccccttcacgcgaagagatg accaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaa gggattctacccctccgacattgcggtggagtggga gtccaacggccagcccgagaacaactacaagact actccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttc ctgtattccaagctgaccgtggacaagtcccggtgg cagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcac gaagccctgcacaaccactatacgcagaagtccct gtccttgagcccggggaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 172 | LCDR3 (Combinada) | QQEWAKPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 172 | LCDR3 (Kabat) | QQEWAKPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 173 | LCDR3 (Chothia) | EWAKPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 172 | LCDR3 (IMGT) | QQEWAKPRT |
| SEQ ID NO: 174 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 216 | ADN VL | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg cgacctactactgccagcaagaatgggccaagcc caggacatttggccagggcactaaggtcgagatta ag |
| SEQ ID NO: 176 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 217 | ADN cadena ligera | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg |

| | | |
|---|---|---|
| | | cgacctactactgccagcaagaatgggccaagcc caggacatttggccagggcactaaggtcgagatta agcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccc ccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgc cagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccg ggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgc cctgcagagcggcaacagccaggagagcgtcac cgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacg agaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccca ccagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttca acaggggcgagtgc |
| **XX19_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Combinada) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Kabat) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 120 | HCDR2 (Chothia) | ESKGNY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 121 | HCDR2 (IMGT) | IESKGNYI |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 201 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK |

| | | |
|---|---|---|
| | | NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY<br>SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO:<br>202 | ADN VH | caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtc<br>caacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcat<br>caggattcacctttagtagctattggatgaactgggtc<br>cggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaa<br>gtgtcattgaatcaaagggcaactacatcttttatgct<br>gattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggac<br>aattcaaaaaatactttgtatctgcagatgaactctct<br>cagggcagaagacacggccgtttattactgcgccc<br>gcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgca<br>ggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgtta<br>ctgtcagtagc |
| SEQ ID NO:<br>203 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY<br>SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSA<br>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC<br>LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>204 | ADN cadena pesada | caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtc<br>caacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcat |

| | | |
|---|---|---|
| | | caggattcacctttagtagctattggatgaactgggtc<br>cggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaa<br>gtgtcattgaatcaaagggcaactacatcttttatgct<br>gattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggac<br>aattcaaaaaatactttgtatctgcagatgaactctct<br>cagggcagaagacacggccgtttattactgcgccc<br>gcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgca<br>ggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgtta<br>ctgtcagtagcgcctcaacgaaaggaccgtccgtg<br>tttcctcttgctcctagctccaaatccacctcaggtgg<br>aacggccgccctggggtgcctggtaaaggactattt<br>cccagagccagttactgtgtcttggaattctggtgcat<br>tgacaagtggcgtacacacttttcccgcggtcctcca<br>atctagtggtctgtactcactgtcctccgttgtgactgt<br>cccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgt<br>aatgttaatcataagccgtcaaacacgaaggtgga<br>taagagggtagaacctaagtcatgtgacaaaacg<br>catacttgccccccctgccctgcgccggaagccgct<br>ggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaa<br>aggacactctgatgattagccggacaccggaggtc<br>acttgtgttgtagttgacgtcagccatgaggatcctga<br>ggtgaaatttaattggtacgtggacggggttgaagtc<br>cacaatgctaaaactaaacctagggaagagcaat<br>ataatagtacatacagggttgtcagtgtgctgaccgt<br>tctccatcaggactggctgaacggcaaggaataca<br>agtgcaaggtcagcaacaaggccttgccggcccc<br>catcgagaagacgatctccaaagccaaggggca<br>accccgagaaccgcaggtatacacgctcccccct<br>agtagagaagagatgacaaagaatcaagtttcctt<br>gacgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtgacatc<br>gcagtcgaatgggagagcaacgggcagccggag<br>aataactataaaacaaccccccccgtgcttgactca<br>gacgggtcatttttctgtatagcaaattgactgttgat |

| | | |
|---|---|---|
| | | aaatcacggtggcaacaaggaaacgtgtttagttg cagcgtaatgcacgaagctctccacaatcactatac tcaaaagtcactgtcactctcccctggcaag |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 178 | LCDR3 (Combinada) | QQSWTRPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 178 | LCDR3 (Kabat) | QQSWTRPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 179 | LCDR3 (Chothia) | SWTRPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 178 | LCDR3 (IMGT) | QQSWTRPRT |
| SEQ ID NO: 180 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSWTRPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 218 | ADN VL | gatattcagatgacgcaatctccgtcttccttgtcagc tagtgtaggagaccgcgtcacaattacctgtagagc cagccaggggatttcctcataccttgcatggtacca gcaaaagccaggcaaagcccccaaactgctgatc tacaccgcgtctaccttgcaatctggtgtgccgtcac gcttttccggctctggctcaggtactgatttcacattga cgatctcaagtctccagccggaagacttcgcaactt actactgccaacaatcctggacgaggccgaggac tttcgggcagggaacaaaggttgaaattaaa |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 182 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSWTRPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 219 | ADN cadena ligera | gatattcagatgacgcaatctccgtcttccttgtcagc tagtgtaggagaccgcgtcacaattacctgtagagc cagccaggggatttcctcataccttgcatggtacca gcaaaagccaggcaaagcccccaaactgctgatc tacaccgcgtctaccttgcaatctggtgtgccgtcac gcttttccggctctggctcaggtactgatttcacattga cgatctcaagtctccagccggaagacttcgcaactt actactgccaacaatcctggacgaggccgaggac tttcgggcagggaacaaaggttgaaattaaaagaa cagtcgcagcaccaagtgtttttatttttccaccctcag acgagcagctcaagtctggcaccgcgagcgtagt atgtttgttgaataatttttaccctagggaagctaaggt acagtggaaagtggataatgctctccaaagtggca actcccaggaatcagtgactgagcaagattcaaag gacagcacgtattctctttcttctacgcttactctcta aggccgactacgaaaaacacaaagtttacgcttgc gaggttacccaccaggggctgtcctcaccagtaac gaaaagttttaaccggggcgagtgt |
| **XX19_DAPA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Combinada) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Kabat) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 120 | HCDR2 (Chothia) | ESKGNY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 121 | HCDR2 (IMGT) | IESKGNYI |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 122 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 207 | ADN VH | gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggt ccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagc ctccggattcacctttcgtcgtactggatgaactggg tcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtg tctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacg cggacagcgtgaagggccggttcactatcagcag agacaacagcaagaacaccctgtacctccaaatg aactcgctgagggccgaagatactgccgtgtacta ctgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctat ggtgccggagcgttcgattactggggacagggaac cctcgtgaccgtcagctcc |
| SEQ ID NO: 208 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC |

| | | |
|---|---|---|
| | | LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN<br>STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV<br>YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD<br>SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS<br>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>209 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggt<br>ccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagc<br>ctccggattcacctttcgtcgtactggatgaactggg<br>tcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtg<br>tctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacg<br>cggacagcgtgaagggccggttcactatcagcag<br>agacaacagcaagaacaccctgtacctccaaatg<br>aactcgctgagggccgaagatactgccgtgtacta<br>ctgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctat<br>ggtgccggagcgttcgattactggggacagggaac<br>cctcgtgaccgtcagctccgcctcaaccaagggcc<br>cgtcagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccac<br>ctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtca<br>aggactacttccctgagccagtgaccgtgtcgtgga<br>acagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttc<br>ccgcggtgctgcagtcctccggtctgtactccctttcg<br>tccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacc<br>cagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccgtc<br>caacaccaaagtggataagcgggtggagccgaa<br>gtcctgcgataagacacacacgtgcccgccatgtc<br>cagcgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctg |

| | | |
|---|---|---|
| | | ttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagc cggactcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtg tcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtac gtggacggcgtcgaagtgcacaacgccaagacta agccccgggaggaacagtacaacagcacctacc gggtcgtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggact ggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtc caacaaggccttggccgctcctatcgaaaaaacta tcagcaaggctaagggacagccgagggaacccc aagtctacaccctgccccttcacgcgaagagatg accaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaa gggattctacccctccgacattgcggtggagtggga gtccaacggccagcccgagaacaactacaagact actccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttc ctgtattccaagctgaccgtggacaagtcccggtgg cagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcac gaagccctgcacaaccactatacgcagaagtccct gtccttgagcccggggaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 178 | LCDR3 (Combinada) | QQSWTRPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 178 | LCDR3 (Kabat) | QQSWTRPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 179 | LCDR3 (Chothia) | SWTRPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 178 | LCDR3 (IMGT) | QQSWTRPRT |
| SEQ ID NO: 180 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSWTRPRTFGQGT KVEIK |
| SEQ ID NO: 220 | ADN VL | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg cgacctactactgccagcaaagctggaccaggcc caggacatttggccagggcactaaggtcgagatta ag |
| SEQ ID NO: 182 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSWTRPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 221 | ADN cadena ligera | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg |

| | | |
|---|---|---|
| | | cgacctactactgccagcaaagctggaccaggcc caggacatttggccagggcactaaggtcgagatta agcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccc ccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgc cagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccg ggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgc cctgcagagcggcaacagccaggagagcgtcac cgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacg agaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccca ccagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttca acaggggcgagtgc |
| **XX20_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Combinada) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Kabat) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 120 | HCDR2 (Chothia) | ESKGNY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 121 | HCDR2 (IMGT) | IESKGNYI |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 201 | VH | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK |

| | | |
|---|---|---|
| | | NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY<br>SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO:<br>202 | ADN VH | caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtc<br>caacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcat<br>caggattcacctttagtagctattggatgaactgggtc<br>cggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaa<br>gtgtcattgaatcaaagggcaactacatcttttatgct<br>gattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggac<br>aattcaaaaaatactttgtatctgcagatgaactctct<br>cagggcagaagacacggccgtttattactgcgccc<br>gcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgca<br>ggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgtta<br>ctgtcagtagc |
| SEQ ID NO:<br>203 | Cadena pesada | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS<br>VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY<br>SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSA<br>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC<br>LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP<br>EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC<br>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>204 | ADN cadena pesada | caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtc<br>caacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcat |

| | | |
|---|---|---|
| | | caggattcacctttagtagctattggatgaactgggtc<br>cggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaa<br>gtgtcattgaatcaaagggcaactacatcttttatgct<br>gattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggac<br>aattcaaaaaatactttgtatctgcagatgaactctct<br>cagggcagaagacacggccgtttattactgcgccc<br>gcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgca<br>ggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgtta<br>ctgtcagtagcgcctcaacgaaaggaccgtccgtg<br>tttcctcttgctcctagctccaaatccacctcaggtgg<br>aacggccgccctggggtgcctggtaaaggactattt<br>cccagagccagttactgtgtcttggaattctggtgcat<br>tgacaagtggcgtacacacttttcccgcggtcctcca<br>atctagtggtctgtactcactgtcctccgttgtgactgt<br>cccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgt<br>aatgttaatcataagccgtcaaacacgaaggtgga<br>taagagggtagaacctaagtcatgtgacaaaacg<br>catacttgccccccctgccctgcgccggaagccgct<br>ggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaa<br>aggacactctgatgattagccggacaccggaggtc<br>acttgtgttgtagttgacgtcagccatgaggatcctga<br>ggtgaaatttaattggtacgtggacggggttgaagtc<br>cacaatgctaaaactaaacctagggaagagcaat<br>ataatagtacatacagggttgtcagtgtgctgaccgt<br>tctccatcaggactggctgaacggcaaggaataca<br>agtgcaaggtcagcaacaaggccttgccggcccc<br>catcgagaagacgatctccaaagccaaggggca<br>accccgagaaccgcaggtatacacgctcccccct<br>agtagagaagagatgacaaagaatcaagtttcctt<br>gacgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtgacatc<br>gcagtcgaatgggagagcaacgggcagccggag<br>aataactataaaacaaccccccccgtgcttgactca<br>gacgggtcatttttctgtatagcaaattgactgttgat |

| | | |
|---|---|---|
| | | aaatcacggtggcaacaaggaaacgtgtttagttg cagcgtaatgcacgaagctctccacaatcactatac tcaaaagtcactgtcactctcccctggcaag |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 184 | LCDR3 (Combinada) | QQIWMAPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 184 | LCDR3 (Kabat) | QQIWMAPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 185 | LCDR3 (Chothia) | IWMAPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |
| SEQ ID NO: 184 | LCDR3 (IMGT) | QQIWMAPRT |
| SEQ ID NO: 186 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQIWMAPRTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 222 | ADN VL | gacattcaaatgactcagtctccctcatctttgtcagc atcagttggggacagggtgacaatcacatgccgag cctcacaggggatttctagctatcttgcatggtacca acagaagcccggcaaagcccccaagcttttgatat atacggcatccactcttcagagcggagtacccagt aggtttagtggctccgggagtggtacggactttactct gacgatttcctcccttcaacctgaagactttgcaacgt attactgtcagcaaatatggatggctcccagaacgtt tggtcaaggtactaaagttgaaataaag |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 188 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQIWMAPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 223 | ADN cadena ligera | gacattcaaatgactcagtctccctcatctttgtcagc atcagttggggacagggtgacaatcacatgccgag cctcacaggggatttctagctatcttgcatggtacca acagaagcccggcaaagcccccaagcttttgatat atacggcatccactcttcagagcggagtacccagt aggtttagtggctccgggagtggtacggactttactct gacgatttcctcccttcaacctgaagactttgcaacgt attactgtcagcaaatatggatggctcccagaacgtt tggtcaaggtactaaagttgaaataaagcgaactgt agcagcacctagtgtatttatcttccccccttctgatga acagttgaagtccgggacggcttccgtcgtatgtctc ctgaacaacttttacccaagggaggcaaaggtgca atggaaggtggataatgcactccagagtggcaata gccaagaatcagtaaccgaacaggattccaagga ttctacctacagcctttcctctacgcttacattgagcaa ggcggactatgaaaagcataaggtgtatgcgtgcg aagtaacacaccagggtctcagcagtccagttacg aagtctttcaatcggggagaatgt |
| **XX20_DAPA** | | |
| SEQ ID NO: 28 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWMN |
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Combinada) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Combinada) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 31 | HCDR1 (Kabat) | SYWMN |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 119 | HCDR2 (Kabat) | VIESKGNYIFYADSVKG |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Kabat) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 120 | HCDR2 (Chothia) | ESKGNY |
| SEQ ID NO: 30 | HCDR3 (Chothia) | DRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 121 | HCDR2 (IMGT) | IESKGNYI |
| SEQ ID NO: 36 | HCDR3 (IMGT) | ARDRYSMIYSYGAGAFDY |
| SEQ ID NO: 122 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 207 | ADN VH | gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggt ccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagc ctccggattcacctttcgtcgtactggatgaactggg tcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtg tctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacg cggacagcgtgaagggccggttcactatcagcag agacaacagcaagaacaccctgtacctccaaatg aactcgctgagggccgaagatactgccgtgtacta ctgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctat ggtgccggagcgttcgattactggggacagggaac cctcgtgaccgtcagctcc |
| SEQ ID NO: 208 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRY SMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC |

| | | |
|---|---|---|
| | | LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<br>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN<br>STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV<br>YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD<br>SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS<br>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>209 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggt<br>ccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagc<br>ctccggattcacctttcgtcgtactggatgaactggg<br>tcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtg<br>tctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacg<br>cggacagcgtgaagggccggttcactatcagcag<br>agacaacagcaagaacaccctgtacctccaaatg<br>aactcgctgagggccgaagatactgccgtgtacta<br>ctgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctat<br>ggtgccggagcgttcgattactggggacagggaac<br>cctcgtgaccgtcagctccgcctcaaccaagggcc<br>cgtcagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccac<br>ctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtca<br>aggactacttccctgagccagtgaccgtgtcgtgga<br>acagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttc<br>ccgcggtgctgcagtcctccggtctgtactccctttcg<br>tccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacc<br>cagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccgtc<br>caacaccaaagtggataagcgggtggagccgaa<br>gtcctgcgataagacacacacgtgcccgccatgtc<br>cagcgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctg |

| | | |
|---|---|---|
| | | ttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagc cggactcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtg tcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtac gtggacggcgtcgaagtgcacaacgccaagacta agccccgggaggaacagtacaacagcacctacc gggtcgtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggact ggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtc caacaaggccttggccgctcctatcgaaaaaacta tcagcaaggctaagggacagccgagggaacccc aagtctacaccctgccccttcacgcgaagagatg accaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaa gggattctacccctccgacattgcggtggagtggga gtccaacggccagcccgagaacaactacaagact actccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttc ctgtattccaagctgaccgtggacaagtcccggtgg cagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcac gaagccctgcacaaccactatacgcagaagtccct gtccttgagcccggggaaa |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Combinada) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 184 | LCDR3 (Combinada) | QQIWMAPRT |
| SEQ ID NO: 41 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSYLA |
| SEQ ID NO: 42 | LCDR2 (Kabat) | TASTLQS |
| SEQ ID NO: 184 | LCDR3 (Kabat) | QQIWMAPRT |
| SEQ ID NO: 44 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (Chothia) | TAS |
| SEQ ID NO: 185 | LCDR3 (Chothia) | IWMAPR |
| SEQ ID NO: 47 | LCDR1 (IMGT) | QGISSY |
| SEQ ID NO: 45 | LCDR2 (IMGT) | TAS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 184 | LCDR3 (IMGT) | QQIWMAPRT |
| SEQ ID NO: 186 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQIWMAPRTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 224 | ADN VL | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg cgacctactactgccagcaaatctggatggccccc aggacatttggccagggcactaaggtcgagattaa g |
| SEQ ID NO: 188 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQIWMAPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 225 | ADN cadena ligera | gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtcc gcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcg ggcctcccaaggcatctcgtcatacctggcctggtat cagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctc atctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgcctt cccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttca ccctcaccattagcagccttcagccggaagatttcg |

| | | |
|---|---|---|
| | | cgacctactactgccagcaaatctggatggccccc aggacatttggccagggcactaaggtcgagattaa gcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccc cccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcc agcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgg gaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggagagcgtcacc gagcaggacagcaaggactccacctacagcctg agcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacg agaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccca ccagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttca acaggggcgagtgc |
| **YY01_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 226 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYWIS |
| SEQ ID NO: 227 | HCDR2 (Combinada) | NIKQSGSETYYVESVKG |
| SEQ ID NO: 228 | HCDR3 (Combinada) | SLRRRSTEHAGFDV |
| SEQ ID NO: 229 | HCDR1 (Kabat) | SYWIS |
| SEQ ID NO: 227 | HCDR2 (Kabat) | NIKQSGSETYYVESVKG |
| SEQ ID NO: 228 | HCDR3 (Kabat) | SLRRRSTEHAGFDV |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 230 | HCDR2 (Chothia) | KQSGSE |
| SEQ ID NO: 228 | HCDR3 (Chothia) | SLRRRSTEHAGFDV |
| SEQ ID NO: 34 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYW |
| SEQ ID NO: 231 | HCDR2 (IMGT) | IKQSGSET |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 232 | HCDR3 (IMGT) | ARSLRRRSTEHAGFDV |
| SEQ ID NO: 233 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWISWVRQAPGKGLEWVAN IKQSGSETYYVESVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLR RRSTEHAGFDVWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 234 | ADN VH | gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctgg tgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgcgcc gccagcggctttacctttagcagctattggattagctg ggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgg gtggcgaacatcaaacagagcggcagcgagacc tactatgtggagagcgtgaaaggccgctttaccatta gccgcgataacgccaaaaacagcctgtatctgca aatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtg tattattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgtagcactg agcacgcaggattcgacgtttggggccagggcac cctggttactgtctcgagc |
| SEQ ID NO: 235 | Cadena pesada | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWISWVRQAPGKGLEWVAN IKQSGSETYYVESVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLR RRSTEHAGFDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI |

| | | |
|---|---|---|
| | | AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG<br>SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV<br>MHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>236 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctgg<br>tgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgcgcc<br>gccagcggctttacctttagcagctattggattagctg<br>ggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgg<br>gtggcgaacatcaaacagagcggcagcgagacc<br>tactatgtggagagcgtgaaaggccgctttaccatta<br>gccgcgataacgccaaaaacagcctgtatctgca<br>aatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtg<br>tattattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgtagcactg<br>agcacgcaggattcgacgtttggggccagggcac<br>cctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccc<br>cagcgtgttccctctggcccccagcagcaagagca<br>cctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtc<br>aaggactacttccccgagcccgtgaccgtgtcctgg<br>aactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttt<br>ccagccgtgctccagagcagcggcctgtacagcct<br>gagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctg<br>ggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccaca<br>agcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtgg<br>aacccaagagctgcgacaagacccacacctgtcc<br>cccctgccctgcccctgaagcggcgggaggcccct<br>ccgtgttcctgttccccccaaagcctaaggacaccc<br>tgatgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtg<br>gtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaa<br>gtttaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaa<br>cgccaagaccaagcccagagaggaacagtaca<br>acagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgc<br>tgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaa<br>gtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccca<br>tcgagaaaaccatcagcaaggccaaaggccagc |

| | | |
|---|---|---|
| | | cccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagc cgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctga cctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattg ccgtggaatgggagagcaacggccagcccgaga acaactacaagaccacccccccctgtgctggacag cgacggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtg gacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttca gctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgagcctgagccccggca ag |
| SEQ ID NO: 237 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISNYLA |
| SEQ ID NO: 238 | LCDR2 (Combinada) | AASTLQS |
| SEQ ID NO: 239 | LCDR3 (Combinada) | QQADKFPYT |
| SEQ ID NO: 237 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISNYLA |
| SEQ ID NO: 238 | LCDR2 (Kabat) | AASTLQS |
| SEQ ID NO: 239 | LCDR3 (Kabat) | QQADKFPYT |
| SEQ ID NO: 240 | LCDR1 (Chothia) | SQGISNY |
| SEQ ID NO: 241 | LCDR2 (Chothia) | AAS |
| SEQ ID NO: 242 | LCDR3 (Chothia) | ADKFPY |
| SEQ ID NO: 243 | LCDR1 (IMGT) | QGISNY |
| SEQ ID NO: 241 | LCDR2 (IMGT) | AAS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 239 | LCDR3 (IMGT) | QQADKFPYT |
| SEQ ID NO: 244 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYCQQADKFPYTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 245 | ADN VL | gatattcagatgacccagagcccgagcagcctga gcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc cgcgccagccagggcattagcaactatctggcctg gtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactg ctgatctatgccgccagcaccctgcaaagcggcgt gccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcacc gatttcaccctgaccattagcagcctgcaaccggaa gacgtggcgacctattattgccagcaggctgacaa attcccgtacaccttcggccagggtaccaaagtgg aaatcaag |
| SEQ ID NO: 246 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYCQQADKFPYTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 247 | ADN cadena ligera | gatattcagatgacccagagcccgagcagcctga gcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc cgcgccagccagggcattagcaactatctggcctg gtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactg ctgatctatgccgccagcaccctgcaaagcggcgt gccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcacc gatttcaccctgaccattagcagcctgcaaccggaa |

| | | |
|---|---|---|
| | | gacgtggcgacctattattgccagcaggctgacaa attcccgtacaccttcggccagggtaccaaagtgg aaatcaagcggaccgtggccgctccctccgtgttca tcttcccacccagcgacgagcagctgaagtccggc acagccagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctac ccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggac aacgccctccagagcggcaacagccaggaaagc gtcaccgagcaggacagcaaggactccacctaca gcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccga ctacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtg acccaccagggcctgtccagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt |
| **YY02_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 248 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYSMN |
| SEQ ID NO: 249 | HCDR2 (Combinada) | SISSSSSYIYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 250 | HCDR3 (Combinada) | SGYRGVYGFDY |
| SEQ ID NO: 251 | HCDR1 (Kabat) | SYSMN |
| SEQ ID NO: 249 | HCDR2 (Kabat) | SISSSSSYIYYADSVKG |
| SEQ ID NO: 250 | HCDR3 (Kabat) | SGYRGVYGFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 252 | HCDR2 (Chothia) | SSSSSY |
| SEQ ID NO: 250 | HCDR3 (Chothia) | SGYRGVYGFDY |
| SEQ ID NO: 253 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 254 | HCDR2 (IMGT) | ISSSSSYI |
| SEQ ID NO: 255 | HCDR3 (IMGT) | ARSGYRGVYGFDY |
| SEQ ID NO: 256 | VH | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGY RGVYGFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 257 | ADN VH | gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctgg tgaaaccaggcggtagcctgcgcctgagctgcgcc gccagcggctttacctttagcagctatagcatgaact gggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatg ggttagcagcatcagcagcagtagcagctatatcta ttacgccgatagcgtgaaaggccgctttaccattag ccgcgataacgccaaaaacagcctgtatctgcaa atgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgt attattgcgcgcgaagcggatatcgtggagtttacg gatttgattattggggccagggcaccctggttactgtc tcgagc |
| SEQ ID NO: 258 | Cadena pesada | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGY RGVYGFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK |

| | | |
|---|---|---|
| | | ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP<br>SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH<br>EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>259 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctgg<br>tgaaaccaggcggtagcctgcgcctgagctgcgcc<br>gccagcggctttacctttagcagctatagcatgaact<br>gggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatg<br>ggttagcagcatcagcagcagtagcagctatatcta<br>ttacgccgatagcgtgaaaggccgctttaccattag<br>ccgcgataacgccaaaaacagcctgtatctgcaa<br>atgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgt<br>attattgcgcgcgaagcggatatcgtggagtttacg<br>gatttgattattggggccagggcaccctggttactgtc<br>tcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttccc<br>tctggcccccagcagcaagagcacctctggcgga<br>acagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttc<br>cccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgc<br>cctgaccagcggcgtgcacacctttccagccgtgct<br>ccagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtc<br>gtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccaga<br>cctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaa<br>cacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagag<br>ctgcgacaagacccacacctgtccccccctgccctg<br>cccctgaagcggcgggaggcccctccgtgttcctgt<br>tccccccaaagcctaaggacaccctgatgatcagc<br>cggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgt<br>gtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggta<br>cgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagac<br>caagcccagagaggaacagtacaacagcaccta<br>ccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccagg<br>actggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggt |

| | | |
|---|---|---|
| | | gtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaa accatcagcaaggccaaaggccagccccgcgag ccccaggtgtacacactgccccctagccgggaag agatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctc gtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtgga atgggagagcaacggccagcccgagaacaacta caagaccacccccccctgtgctggacagcgacggc tcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaag agccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctc cgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacc cagaagtccctgagcctgagccccggcaag |
| SEQ ID NO: 260 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISSWLA |
| SEQ ID NO: 261 | LCDR2 (Combinada) | AASSLQS |
| SEQ ID NO: 262 | LCDR3 (Combinada) | QQYYHSPLT |
| SEQ ID NO: 260 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISSWLA |
| SEQ ID NO: 261 | LCDR2 (Kabat) | AASSLQS |
| SEQ ID NO: 262 | LCDR3 (Kabat) | QQYYHSPLT |
| SEQ ID NO: 263 | LCDR1 (Chothia) | SQGISSW |
| SEQ ID NO: 241 | LCDR2 (Chothia) | AAS |
| SEQ ID NO: 264 | LCDR3 (Chothia) | YYHSPL |
| SEQ ID NO: 265 | LCDR1 (IMGT) | QGISSW |
| SEQ ID NO: 241 | LCDR2 (IMGT) | AAS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 262 | LCDR3 (IMGT) | QQYYHSPLT |
| SEQ ID NO: 266 | VL | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS QGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQYYHSPLTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 267 | ADN VL | gatattcagatgacccagagcccgagcagcgttag cgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcc gcgccagtcagggcattagcagctggctggcctgg tatcagcagaaaccgggcaaagccccgaaactg ctgatctatgccgccagcagcctgcaaagcggcgt gccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcacc gatttcaccctgaccattagcagtctgcaaccggaa gactttgccacctattattgccagcagtactaccattct ccgctgaccttcggccagggtaccaaagtggaaat caag |
| SEQ ID NO: 268 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS QGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQYYHSPLTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 269 | ADN cadena ligera | gatattcagatgacccagagcccgagcagcgttag cgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcc gcgccagtcagggcattagcagctggctggcctgg tatcagcagaaaccgggcaaagccccgaaactg ctgatctatgccgccagcagcctgcaaagcggcgt gccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcacc gatttcaccctgaccattagcagtctgcaaccggaa |

| | | |
|---|---|---|
| | | gactttgccacctattattgccagcagtactaccattct ccgctgaccttcggccagggtaccaaagtggaaat caagcggaccgtggccgctccctccgtgttcatcttc ccacccagcgacgagcagctgaagtccggcaca gccagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccc cgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaac gccctccagagcggcaacagccaggaaagcgtc accgagcaggacagcaaggactccacctacagc ctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgact acgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgac ccaccagggcctgtccagccccgtgaccaagagc ttcaaccggggcgagtgt |
| **YY03_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 270 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYAIS |
| SEQ ID NO: 271 | HCDR2 (Combinada) | AISGSGGSTYYAESVKG |
| SEQ ID NO: 272 | HCDR3 (Combinada) | ESGYVYYLKFDY |
| SEQ ID NO: 273 | HCDR1 (Kabat) | SYAIS |
| SEQ ID NO: 271 | HCDR2 (Kabat) | AISGSGGSTYYAESVKG |
| SEQ ID NO: 272 | HCDR3 (Kabat) | ESGYVYYLKFDY |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 274 | HCDR2 (Chothia) | SGSGGS |
| SEQ ID NO: 272 | HCDR3 (Chothia) | ESGYVYYLKFDY |
| SEQ ID NO: 275 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYA |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 276 | HCDR2 (IMGT) | ISGSGGST |
| SEQ ID NO: 277 | HCDR3 (IMGT) | ARESGYVYYLKFDY |
| SEQ ID NO: 278 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAISWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESG YVYYLKFDYWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 279 | ADN VH | gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggt gcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccg caagcggctttacctttagcagctatgccattagctg ggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatg ggtgagcgccattagcggcagcggtggcagcacc tattatgccgagagcgtgaaaggtcgctttaccatta gtcgcgataacagcaaaaacaccctgtatctgcaa atgaacagcctgcgggcagaagataccgcagttta ttattgcgcgcgtgagagcggatacgtttactatctga aattcgattattggggccagggcaccctggttactgt ctcgagc |
| SEQ ID NO: 280 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAISWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESG YVYYLKFDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK |

| | | |
|---|---|---|
| | | ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP<br>SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH<br>EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>281 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggt<br>gcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccg<br>caagcggctttacctttagcagctatgccattagctg<br>ggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatg<br>ggtgagcgccattagcggcagcggtggcagcacc<br>tattatgccgagagcgtgaaaggtcgctttaccatta<br>gtcgcgataacagcaaaaacaccctgtatctgcaa<br>atgaacagcctgcgggcagaagataccgcagttta<br>ttattgcgcgcgtgagagcggatacgtttactatctga<br>aattcgattattggggccagggcaccctggttactgt<br>ctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttcc<br>ctctggcccccagcagcaagagcacctctggcgg<br>aacagccgccctgggctgcctggtcaaggactactt<br>ccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcg<br>ccctgaccagcggcgtgcacacctttccagccgtg<br>ctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgt<br>cgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccag<br>acctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagca<br>acacaaaggtggacaagcgggtggaacccaaga<br>gctgcgacaagacccacacctgtccccctgccct<br>gcccctgaagcggcgggaggcccctccgtgttcct<br>gttccccccaaagcctaaggacaccctgatgatca<br>gccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtgga<br>cgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattg<br>gtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaag<br>accaagcccagagaggaacagtacaacagcac<br>ctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcacca<br>ggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaa |

| | | |
|---|---|---|
| | | ggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgaga<br>aaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgcg<br>agccccaggtgtacacactgccccctagccggga<br>agagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgc<br>ctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtg<br>gaatgggagagcaacggccagcccgagaacaa<br>ctacaagaccacccccccctgtgctggacagcgac<br>ggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggac<br>aagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagct<br>gctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac<br>acccagaagtccctgagcctgagccccggcaag |
| SEQ ID NO: 282 | LCDR1 (Combinada) | RASQSISSYLN |
| SEQ ID NO: 261 | LCDR2 (Combinada) | AASSLQS |
| SEQ ID NO: 283 | LCDR3 (Combinada) | QQHVRVPIT |
| SEQ ID NO: 282 | LCDR1 (Kabat) | RASQSISSYLN |
| SEQ ID NO: 261 | LCDR2 (Kabat) | AASSLQS |
| SEQ ID NO: 283 | LCDR3 (Kabat) | QQHVRVPIT |
| SEQ ID NO: 284 | LCDR1 (Chothia) | SQSISSY |
| SEQ ID NO: 241 | LCDR2 (Chothia) | AAS |
| SEQ ID NO: 285 | LCDR3 (Chothia) | HVRVPI |
| SEQ ID NO: 286 | LCDR1 (IMGT) | QSISSY |
| SEQ ID NO: 241 | LCDR2 (IMGT) | AAS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 283 | LCDR3 (IMGT) | QQHVRVPIT |
| SEQ ID NO: 287 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQHVRVPITFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 288 | ADN VL | gatattcagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggtgatcgcgtgaccattacctgtc gcgcaagccagagcattagcagctatctgaactgg tatcagcagaaaccaggcaaagccccaaaactg ctgatttatgccgcaagcagcctgcaaagcggtgtg ccgagccgctttagcggcagcggtagcggcaccg attttaccctgaccattagtagcctgcaaccggaag actttgccacctattattgccagcagcatgttcgtgttc cgatcaccttcggccagggtaccaaagtggaaatc aag |
| SEQ ID NO: 289 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQHVRVPITFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 290 | ADN cadena ligera | gatattcagatgacccagagcccgagcagcctga gcgccagcgtgggtgatcgcgtgaccattacctgtc gcgcaagccagagcattagcagctatctgaactgg tatcagcagaaaccaggcaaagccccaaaactg ctgatttatgccgcaagcagcctgcaaagcggtgtg ccgagccgctttagcggcagcggtagcggcaccg attttaccctgaccattagtagcctgcaaccggaag |

| | | |
|---|---|---|
| | | actttgccacctattattgccagcagcatgttcgtgttc cgatcaccttcggccagggtaccaaagtggaaatc aagcggaccgtggccgctccctccgtgttcatcttcc cacccagcgacgagcagctgaagtccggcacag ccagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccc gcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacg ccctccagagcggcaacagccaggaaagcgtca ccgagcaggacagcaaggactccacctacagcct gagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactac gagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccc accagggcctgtccagccccgtgaccaagagcttc aaccggggcgagtgt |
| **YY04_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 291 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSNYWIS |
| SEQ ID NO: 292 | HCDR2 (Combinada) | RIKSKTYGGTTDYAEPVKG |
| SEQ ID NO: 293 | HCDR3 (Combinada) | EKYSIRARGHGDYGFDV |
| SEQ ID NO: 294 | HCDR1 (Kabat) | NYWIS |
| SEQ ID NO: 292 | HCDR2 (Kabat) | RIKSKTYGGTTDYAEPVKG |
| SEQ ID NO: 293 | HCDR3 (Kabat) | EKYSIRARGHGDYGFDV |
| SEQ ID NO: 295 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSNY |
| SEQ ID NO: 296 | HCDR2 (Chothia) | KSKTYGGT |
| SEQ ID NO: 293 | HCDR3 (Chothia) | EKYSIRARGHGDYGFDV |
| SEQ ID NO: 297 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSNYW |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 298 | HCDR2 (IMGT) | IKSKTYGGTT |
| SEQ ID NO: 299 | HCDR3 (IMGT) | AREKYSIRARGHGDYGFDV |
| SEQ ID NO: 300 | VH | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSNYWISWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTYGGTTDYAEPVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR EKYSIRARGHGDYGFDVWGQGTLVT VSS |
| SEQ ID NO: 301 | ADN VH | gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctgg tgaaaccaggcggtagcctgcgcctgagctgcgcc gccagcggctttacctttagcaactattggattagctg ggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgg gttggccgcatcaaaagcaaaacctatggcggca ccaccgattatgccgagccagtgaaaggccgcttt accattagccgcgacgatagcaaaaacaccctgt acctgcaaatgaacagcctgaaaaccgaagatac cgccgtgtattattgcgcgcgtgagaaatattccatc cgtgcacgtggtcacggagactacggatttgatgtgt ggggccagggcaccctggttactgtctcgagc |
| SEQ ID NO: 302 | Cadena pesada | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSNYWISWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTYGGTTDYAEPVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR EKYSIRARGHGDYGFDVWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE |

| | | |
|---|---|---|
| | | EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK |
| SEQ ID NO: 303 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctgg tgaaaccaggcggtagcctgcgcctgagctgcgcc gccagcggctttacctttagcaactattggattagctg ggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgg gttggccgcatcaaaagcaaaacctatggcggca ccaccgattatgccgagccagtgaaaggccgcttt accattagccgcgacgatagcaaaaacaccctgt acctgcaaatgaacagcctgaaaaccgaagatac cgccgtgtattattgcgcgcgtgagaaatattccatc cgtgcacgtggtcacggagactacggatttgatgtgt ggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcg tcgaccaaaggccccagcgtgttccctctggccccc agcagcaagagcacctctggcggaacagccgcc ctgggctgcctggtcaaggactacttccccgagccc gtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagc ggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcag cggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgc ccagcagcagcctgggcacccagacctacatctg caacgtgaaccacaagcccagcaacacaaaggt ggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaa gacccacacctgtccccctgccctgcccctgaag cggcgggaggcccctccgtgttcctgttccccccaa agcctaaggacaccctgatgatcagccggacccc cgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacg aggaccctgaagtgaagtttaattggtacgtggacg gcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccca |

| | | |
|---|---|---|
| | | gagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggt gtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctga acggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaa ggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagc aaggccaaaggccagccccgcgagccccaggtg tacacactgcccctagccgggaagagatgacca agaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggc ttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagag caacggccagcccgagaacaactacaagaccac ccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctg tacagcaagctgaccgtggacaagagccggtggc agcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcac gaggccctgcacaaccactacacccagaagtccc tgagcctgagccccggcaag |
| SEQ ID NO: 237 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISNYLA |
| SEQ ID NO: 238 | LCDR2 (Combinada) | AASTLQS |
| SEQ ID NO: 304 | LCDR3 (Combinada) | QQGYHAPFT |
| SEQ ID NO: 237 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISNYLA |
| SEQ ID NO: 238 | LCDR2 (Kabat) | AASTLQS |
| SEQ ID NO: 304 | LCDR3 (Kabat) | QQGYHAPFT |
| SEQ ID NO: 240 | LCDR1 (Chothia) | SQGISNY |
| SEQ ID NO: 241 | LCDR2 (Chothia) | AAS |
| SEQ ID NO: 305 | LCDR3 (Chothia) | GYHAPF |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 243 | LCDR1 (IMGT) | QGISNY |
| SEQ ID NO: 241 | LCDR2 (IMGT) | AAS |
| SEQ ID NO: 304 | LCDR3 (IMGT) | QQGYHAPFT |
| SEQ ID NO: 306 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYCQQGYHAPFTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 307 | ADN VL | gatattcagatgacccagagcccgagcagcctga gcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc cgcgccagccagggcattagcaactatctggcctg gtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactg ctgatctatgccgccagcaccctgcaaagcggcgt gccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcacc gatttcaccctgaccattagcagcctgcaaccggaa gacgtggcgacctattattgccagcagggttaccat gctccgttcaccttcggccagggtaccaaagtgga aatcaag |
| SEQ ID NO: 308 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYCQQGYHAPFTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 309 | ADN cadena ligera | gatattcagatgacccagagcccgagcagcctga gcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc cgcgccagccagggcattagcaactatctggcctg gtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactg ctgatctatgccgccagcaccctgcaaagcggcgt gccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcacc gatttcaccctgaccattagcagcctgcaaccggaa gacgtggcgacctattattgccagcagggttaccat gctccgttcaccttcggccagggtaccaaagtgga aatcaagcggaccgtggccgctccctccgtgttcat cttcccacccagcgacgagcagctgaagtccggc acagccagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctac ccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggac aacgccctccagagcggcaacagccaggaaagc gtcaccgagcaggacagcaaggactccacctaca gcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccga ctacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtg acccaccagggcctgtccagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt |
| **YY05_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 310 | HCDR1 (Combinada) | GYSFTSYWIS |
| SEQ ID NO: 311 | HCDR2 (Combinada) | IIYPGTSYTRYSPSFQG |
| SEQ ID NO: 312 | HCDR3 (Combinada) | GAVAGQLGFDH |
| SEQ ID NO: 229 | HCDR1 (Kabat) | SYWIS |
| SEQ ID NO: 311 | HCDR2 (Kabat) | IIYPGTSYTRYSPSFQG |
| SEQ ID NO: 312 | HCDR3 (Kabat) | GAVAGQLGFDH |
| SEQ ID NO: 80 | HCDR1 (Chothia) | GYSFTSY |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 313 | HCDR2 (Chothia) | YPGTSY |
| SEQ ID NO: 312 | HCDR3 (Chothia) | GAVAGQLGFDH |
| SEQ ID NO: 82 | HCDR1 (IMGT) | GYSFTSYW |
| SEQ ID NO: 314 | HCDR2 (IMGT) | IYPGTSYT |
| SEQ ID NO: 315 | HCDR3 (IMGT) | ARGAVAGQLGFDH |
| SEQ ID NO: 316 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMG IIYPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARGAV AGQLGFDHWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 317 | ADN VH | gaagtgcagctggtgcagagcggtgccgaagtga aaaaaccgggcgaaagcctgaaaatcagctgca aaggcagcggctatagctttaccagctattggattag ctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaat ggatgggcattatctatccgggcaccagctataccc gctatagcccgagctttcagggccaggttacaatta gcgccgacaaaagcatcagcaccgcctatctgca atggagcagcctgaaagccagcgataccgccatg tattattgcgcgcgtggtgcagttgcaggacaactgg gatttgatcactggggccagggcaccctggttactgt ctcgagc |
| SEQ ID NO: 318 | Cadena pesada | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMG IIYPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARGAV AGQLGFDHWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC |

| | | |
|---|---|---|
| | | NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT<br>CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK<br>ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP<br>SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH<br>EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 319 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctggtgcagagcggtgccgaagtga<br>aaaaaccgggcgaaagcctgaaaatcagctgca<br>aaggcagcggctatagctttaccagctattggattag<br>ctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaat<br>ggatgggcattatctatccgggcaccagctataccc<br>gctatagcccgagctttcagggccaggttacaatta<br>gcgccgacaaaagcatcagcaccgcctatctgca<br>atggagcagcctgaaagccagcgataccgccatg<br>tattattgcgcgcgtggtgcagttgcaggacaactgg<br>gatttgatcactggggccagggcaccctggttactgt<br>ctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttcc<br>ctctggcccccagcagcaagagcacctctggcgg<br>aacagccgccctgggctgcctggtcaaggactactt<br>ccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcg<br>ccctgaccagcggcgtgcacacctttccagccgtg<br>ctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgt<br>cgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccag<br>acctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagca<br>acacaaaggtggacaagcgggtggaacccaaga<br>gctgcgacaagacccacacctgtccccctgccct<br>gcccctgaagcggcgggaggcccctccgtgttcct<br>gttcccccaaagcctaaggacaccctgatgatca<br>gccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtgga |

| | | |
|---|---|---|
| | | cgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattg gtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaag accaagcccagagaggaacagtacaacagcac ctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcacca ggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaa ggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgaga aaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgcg agccccaggtgtacacactgcccctagccggga agagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgc ctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtg gaatgggagagcaacggccagcccgagaacaa ctacaagaccacccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggac aagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagct gctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgagcctgagccccggcaag |
| SEQ ID NO: 320 | LCDR1 (Combinada) | TGSSSNIGAGYDVH |
| SEQ ID NO: 321 | LCDR2 (Combinada) | GNSNRPS |
| SEQ ID NO: 322 | LCDR3 (Combinada) | QSYYTSSHGPV |
| SEQ ID NO: 320 | LCDR1 (Kabat) | TGSSSNIGAGYDVH |
| SEQ ID NO: 321 | LCDR2 (Kabat) | GNSNRPS |
| SEQ ID NO: 322 | LCDR3 (Kabat) | QSYYTSSHGPV |
| SEQ ID NO: 323 | LCDR1 (Chothia) | SSSNIGAGYD |
| SEQ ID NO: 324 | LCDR2 (Chothia) | GNS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 325 | LCDR3 (Chothia) | YYTSSHGP |
| SEQ ID NO: 326 | LCDR1 (IMGT) | SSNIGAGYD |
| SEQ ID NO: 324 | LCDR2 (IMGT) | GNS |
| SEQ ID NO: 322 | LCDR3 (IMGT) | QSYYTSSHGPV |
| SEQ ID NO: 327 | VL | QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS SSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY GNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYYTSSHGPVF GGGTKLTVL |
| SEQ ID NO: 328 | ADN VL | cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcg gtgcaccaggtcagcgcgtgaccattagctgcacc ggcagcagcagcaacattggcgcaggctatgatgt gcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccga aactgctgatttatggcaacagcaatcgcccaagc ggtgtgccggatcgctttagcggcagcaaaagcgg caccagcgccagcctggcgattaccggtctgcaag ccgaagacgaagccgattattactgccagtcttact acacttcttctcatggtccggtgtttggcggcggtacc aagctgaccgtgctg |
| SEQ ID NO: 329 | Cadena ligera | QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS SSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY GNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYYTSSHGPVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 330 | ADN cadena ligera | cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcg gtgcaccaggtcagcgcgtgaccattagctgcacc ggcagcagcagcaacattggcgcaggctatgatgt gcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccga aactgctgatttatggcaacagcaatcgcccaagc ggtgtgccggatcgctttagcggcagcaaaagcgg caccagcgccagcctggcgattaccggtctgcaag ccgaagacgaagccgattattactgccagtcttact acacttcttctcatggtccggtgtttggcggcggtacc aagctgaccgtgctgggccagcccaaagccgccc ctagcgtgaccctgttccccccaagcagcgaggaa ctccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctgat cagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctg gaaggccgatagcagccctgtgaaggccggcgtg gaaaccaccacccccagcaagcagagcaacaa caaatacgccgccagcagctacctgagcctgacc cccgagcagtggaagtcccacagatcctacagctg ccaggtcacacacgagggcagcaccgtggaaaa gaccgtggcccccaccgagtgcagc |
| **YY06_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 270 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYAIS |
| SEQ ID NO: 271 | HCDR2 (Combinada) | AISGSGGSTYYAESVKG |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Combinada) | PYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 273 | HCDR1 (Kabat) | SYAIS |
| SEQ ID NO: 271 | HCDR2 (Kabat) | AISGSGGSTYYAESVKG |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Kabat) | PYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 274 | HCDR2 (Chothia) | SGSGGS |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Chothia) | PYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 275 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYA |
| SEQ ID NO: 276 | HCDR2 (IMGT) | ISGSGGST |
| SEQ ID NO: 332 | HCDR3 (IMGT) | ARPYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 333 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAISWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYL GDRRSYGFDHWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 334 | ADN VH | gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggt gcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccg caagcggctttacctttagcagctatgccattagctg ggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatg ggtgagcgccattagcggcagcggtggcagcacc tattatgccgagagcgtgaaaggtcgctttaccatta gtcgcgataacagcaaaaacaccctgtatctgcaa atgaacagcctgcgggcagaagataccgcagttta ttattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagct atggtttcgaccactggggccagggcaccctggtta ctgtctcgagc |
| SEQ ID NO: 335 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAISWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYL GDRRSYGFDHWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP |

| | | |
|---|---|---|
| | | AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT<br>YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT<br>HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST<br>YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL<br>PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI<br>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG<br>SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV<br>MHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO:<br>336 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggt<br>gcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccg<br>caagcggctttacctttagcagctatgccattagctg<br>ggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatg<br>ggtgagcgccattagcggcagcggtggcagcacc<br>tattatgccgagagcgtgaaaggtcgctttaccatta<br>gtcgcgataacagcaaaaacaccctgtatctgcaa<br>atgaacagcctgcgggcagaagataccgcagttta<br>ttattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagct<br>atggtttcgaccactggggccagggcaccctggtta<br>ctgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtg<br>ttccctctggcccccagcagcaagagcacctctgg<br>cggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggact<br>acttccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctg<br>gcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagcc<br>gtgctccagagcagcggcctgtacagcctgagca<br>gcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcac<br>ccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccc<br>agcaacacaaaggtggacaagcgggtggaaccc<br>aagagctgcgacaagacccacacctgtcccccct<br>gccctgcccctgaagcggcgggaggcccctccgt<br>gttcctgttcccccccaaagcctaaggacaccctgat |

| | | |
|---|---|---|
| | | gatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtg gtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttt aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgc caagaccaagcccagagaggaacagtacaaca gcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgc accaggactggctgaacggcaaagagtacaagtg caaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcg agaaaaccatcagcaaggccaaaggccagcccc gcgagccccaggtgtacacactgccccctagccg ggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacc tgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgcc gtggaatgggagagcaacggccagcccgagaac aactacaagaccacccccctgtgctggacagcg acggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtgg acaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcag ctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccact acacccagaagtccctgagcctgagccccggcaa g |
| SEQ ID NO: 337 | LCDR1 (Combinada) | TGTSSDVGSYNLVS |
| SEQ ID NO: 338 | LCDR2 (Combinada) | EGSKRPS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (Combinada) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 337 | LCDR1 (Kabat) | TGTSSDVGSYNLVS |
| SEQ ID NO: 338 | LCDR2 (Kabat) | EGSKRPS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (Kabat) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 340 | LCDR1 (Chothia) | TSSDVGSYNL |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 341 | LCDR2 (Chothia) | EGS |
| SEQ ID NO: 342 | LCDR3 (Chothia) | YGFHIVVV |
| SEQ ID NO: 343 | LCDR1 (IMGT) | SSDVGSYNL |
| SEQ ID NO: 341 | LCDR2 (IMGT) | EGS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (IMGT) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 344 | VL | QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIY EGSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFG GGTKLTVL |
| SEQ ID NO: 345 | ADN VL | cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcg gtagcccaggccagagcattaccattagctgcacc ggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctgg ttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccga gcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagc ggcaacaccgccagcctgaccattagcggcctgc aagccgaagacgaagccgattattactgctcctctt acggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggcggtac caagctgaccgtgctg |
| SEQ ID NO: 346 | Cadena ligera | QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIY EGSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFG GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAAS |

| | | |
|---|---|---|
| | | SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS |
| SEQ ID NO: 347 | ADN cadena ligera | cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcg gtagcccaggccagagcattaccattagctgcacc ggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctgg ttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccga gcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagc ggcaacaccgccagcctgaccattagcggcctgc aagccgaagacgaagccgattattactgctcctctt acggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggcggtac caagctgaccgtgctgggccagcccaaagccgcc cctagcgtgaccctgttccccccaagcagcgagga actccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctga tcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcct ggaaggccgatagcagccctgtgaaggccggcgt ggaaaccaccacccccagcaagcagagcaaca acaaatacgccgccagcagctacctgagcctgac ccccgagcagtggaagtcccacagatcctacagct gccaggtcacacacgagggcagcaccgtggaaa agaccgtggcccccaccgagtgcagc |
| **YY07_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 310 | HCDR1 (Combinada) | GYSFTSYWIS |
| SEQ ID NO: 311 | HCDR2 (Combinada) | IIYPGTSYTRYSPSFQG |
| SEQ ID NO: 348 | HCDR3 (Combinada) | GSLPGLLGFDH |
| SEQ ID NO: 229 | HCDR1 (Kabat) | SYWIS |
| SEQ ID NO: 311 | HCDR2 (Kabat) | IIYPGTSYTRYSPSFQG |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 348 | HCDR3 (Kabat) | GSLPGLLGFDH |
| SEQ ID NO: 80 | HCDR1 (Chothia) | GYSFTSY |
| SEQ ID NO: 313 | HCDR2 (Chothia) | YPGTSY |
| SEQ ID NO: 348 | HCDR3 (Chothia) | GSLPGLLGFDH |
| SEQ ID NO: 82 | HCDR1 (IMGT) | GYSFTSYW |
| SEQ ID NO: 314 | HCDR2 (IMGT) | IYPGTSYT |
| SEQ ID NO: 349 | HCDR3 (IMGT) | ARGSLPGLLGFDH |
| SEQ ID NO: 350 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMG IIYPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARGSL PGLLGFDHWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 351 | ADN VH | gaagtgcagctggtgcagagcggtgccgaagtga aaaaaccgggcgaaagcctgaaaatcagctgca aaggcagcggctatagctttaccagctattggattag ctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaat ggatgggcattatctatccgggcaccagctataccc gctatagcccgagctttcagggccaggttacaatta gcgccgacaaaagcatcagcaccgcctatctgca atggagcagcctgaaagccagcgataccgccatg tattattgcgcgcgtggaagcctgcctggtctgctgg gttttgatcactggggccagggcaccctggttactgt ctcgagc |
| SEQ ID NO: 352 | Cadena pesada | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMG IIYPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARGSL PGLLGFDHWGQGTLVTVSSASTKGP |

| | | |
|---|---|---|
| | | SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY<br>FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC<br>NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT<br>CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK<br>ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP<br>SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH<br>EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 353 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctggtgcagagcggtgccgaagtga<br>aaaaaccgggcgaaagcctgaaaatcagctgca<br>aaggcagcggctatagctttaccagctattggattag<br>ctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaat<br>ggatgggcattatctatccgggcaccagctataccc<br>gctatagcccgagctttcagggccaggttacaatta<br>gcgccgacaaaagcatcagcaccgcctatctgca<br>atggagcagcctgaaagccagcgataccgccatg<br>tattattgcgcgcgtggaagcctgcctggtctgctgg<br>gttttgatcactggggccagggcaccctggttactgt<br>ctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttcc<br>ctctggcccccagcagcaagagcacctctggcgg<br>aacagccgccctgggctgcctggtcaaggactactt<br>ccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcg<br>ccctgaccagcggcgtgcacacctttccagccgtg<br>ctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgt<br>cgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccag<br>acctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagca<br>acacaaaggtggacaagcgggtggaacccaaga<br>gctgcgacaagacccacacctgtccccctgccct |

| | | |
|---|---|---|
| | | gcccctgaagcggcgggaggcccctccgtgttcct gttccccccaaagcctaaggacaccctgatgatca gccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtgga cgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattg gtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaag accaagcccagagaggaacagtacaacagcac ctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcacca ggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaa ggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgaga aaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgcg agccccaggtgtacacactgcccctagccggga agagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgc ctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtg gaatgggagagcaacggccagcccgagaacaa ctacaagaccacccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggac aagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagct gctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgagcctgagccccggcaag |
| SEQ ID NO: 320 | LCDR1 (Combinada) | TGSSSNIGAGYDVH |
| SEQ ID NO: 354 | LCDR2 (Combinada) | GNSNRPN |
| SEQ ID NO: 355 | LCDR3 (Combinada) | QSYDSPTSSSV |
| SEQ ID NO: 320 | LCDR1 (Kabat) | TGSSSNIGAGYDVH |
| SEQ ID NO: 354 | LCDR2 (Kabat) | GNSNRPN |
| SEQ ID NO: 355 | LCDR3 (Kabat) | QSYDSPTSSSV |
| SEQ ID NO: 323 | LCDR1 (Chothia) | SSSNIGAGYD |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 324 | LCDR2 (Chothia) | GNS |
| SEQ ID NO: 356 | LCDR3 (Chothia) | YDSPTSSS |
| SEQ ID NO: 326 | LCDR1 (IMGT) | SSNIGAGYD |
| SEQ ID NO: 324 | LCDR2 (IMGT) | GNS |
| SEQ ID NO: 355 | LCDR3 (IMGT) | QSYDSPTSSSV |
| SEQ ID NO: 357 | VL | QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS SSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY GNSNRPNGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSPTSSSVF GGGTKLTVL |
| SEQ ID NO: 358 | ADN VL | cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcg gtgcaccaggtcagcgcgtgaccattagctgcacc ggcagcagcagcaacattggcgcaggctatgatgt gcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccga aactgctgatttatggcaacagcaatcgcccaaac ggtgtgccggatcgctttagcggcagcaaaagcgg caccagcgccagcctggcgattaccggtctgcaag ccgaagacgaagccgattattactgccagtcttacg actctccgacttcttcttctgtgtttggcggcggtacca agctgaccgtgctg |
| SEQ ID NO: 359 | Cadena ligera | QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS SSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY GNSNRPNGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYDSPTSSSVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAA |

| | | |
|---|---|---|
| | | SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS |
| SEQ ID NO: 360 | ADN cadena ligera | cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcg gtgcaccaggtcagcgcgtgaccattagctgcacc ggcagcagcagcaacattggcgcaggctatgatgt gcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccga aactgctgatttatggcaacagcaatcgcccaaac ggtgtgccggatcgctttagcggcagcaaaagcgg caccagcgccagcctggcgattaccggtctgcaag ccgaagacgaagccgattattactgccagtcttacg actctccgacttcttcttctgtgtttggcggcggtacca agctgaccgtgctgggccagcccaaagccgcccc tagcgtgaccctgttccccccaagcagcgaggaac tccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctgatc agcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctgg aaggccgatagcagccctgtgaaggccggcgtgg aaaccaccacccccagcaagcagagcaacaac aaatacgccgccagcagctacctgagcctgaccc ccgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgc caggtcacacacgagggcagcaccgtggaaaag accgtggcccccaccgagtgcagc |
| **ZZ05_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 310 | HCDR1 (Combinada) | GYSFTSYWIS |
| SEQ ID NO: 311 | HCDR2 (Combinada) | IIYPGTSYTRYSPSFQG |
| SEQ ID NO: 348 | HCDR3 (Combinada) | GSLPGLLGFDH |
| SEQ ID NO: 229 | HCDR1 (Kabat) | SYWIS |
| SEQ ID NO: 311 | HCDR2 (Kabat) | IIYPGTSYTRYSPSFQG |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 348 | HCDR3 (Kabat) | GSLPGLLGFDH |
| SEQ ID NO: 80 | HCDR1 (Chothia) | GYSFTSY |
| SEQ ID NO: 313 | HCDR2 (Chothia) | YPGTSY |
| SEQ ID NO: 348 | HCDR3 (Chothia) | GSLPGLLGFDH |
| SEQ ID NO: 82 | HCDR1 (IMGT) | GYSFTSYW |
| SEQ ID NO: 314 | HCDR2 (IMGT) | IYPGTSYT |
| SEQ ID NO: 349 | HCDR3 (IMGT) | ARGSLPGLLGFDH |
| SEQ ID NO: 350 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMG IIYPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARGSL PGLLGFDHWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 351 | ADN VH | gaagtgcagctggtgcagagcggtgccgaagtga aaaaaccgggcgaaagcctgaaaatcagctgca aaggcagcggctatagctttaccagctattggattag ctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaat ggatgggcattatctatccgggcaccagctataccc gctatagcccgagctttcagggccaggttacaatta gcgccgacaaaagcatcagcaccgcctatctgca atggagcagcctgaaagccagcgataccgccatg tattattgcgcgcgtggaagcctgcctggtctgctgg gttttgatcactggggccagggcaccctggttactgt ctcgagc |
| SEQ ID NO: 352 | Cadena pesada | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMG IIYPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARGSL PGLLGFDHWGQGTLVTVSSASTKGP |

| | | |
|---|---|---|
| | | SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY<br>FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL<br>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC<br>NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT<br>CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK<br>ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP<br>SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF<br>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH<br>EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 353 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctggtgcagagcggtgccgaagtga<br>aaaaaccgggcgaaagcctgaaaatcagctgca<br>aaggcagcggctatagctttaccagctattggattag<br>ctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaat<br>ggatgggcattatctatccgggcaccagctataccc<br>gctatagcccgagctttcagggccaggttacaatta<br>gcgccgacaaaagcatcagcaccgcctatctgca<br>atggagcagcctgaaagccagcgataccgccatg<br>tattattgcgcgcgtggaagcctgcctggtctgctgg<br>gttttgatcactggggccagggcaccctggttactgt<br>ctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttcc<br>ctctggcccccagcagcaagagcacctctggcgg<br>aacagccgccctgggctgcctggtcaaggactactt<br>ccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcg<br>ccctgaccagcggcgtgcacacctttccagccgtg<br>ctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgt<br>cgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccag<br>acctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagca<br>acacaaaggtggacaagcgggtggaacccaaga<br>gctgcgacaagacccacacctgtccccctgccct |

| | | |
|---|---|---|
| | | gcccctgaagcggcgggaggcccctccgtgttcct gttccccccaaagcctaaggacaccctgatgatca gccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtgga cgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattg gtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaag accaagcccagagaggaacagtacaacagcac ctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcacca ggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaa ggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgaga aaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgcg agccccaggtgtacacactgcccctagccggga agagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgc ctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtg gaatgggagagcaacggccagcccgagaacaa ctacaagaccacccccctgtgctggacagcgac ggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggac aagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagct gctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgagcctgagccccggcaag |
| SEQ ID NO: 320 | LCDR1 (Combinada) | TGSSSNIGAGYDVH |
| SEQ ID NO: 354 | LCDR2 (Combinada) | GNSNRPN |
| SEQ ID NO: 361 | LCDR3 (Combinada) | QSYGAFPRFVV |
| SEQ ID NO: 320 | LCDR1 (Kabat) | TGSSSNIGAGYDVH |
| SEQ ID NO: 354 | LCDR2 (Kabat) | GNSNRPN |
| SEQ ID NO: 361 | LCDR3 (Kabat) | QSYGAFPRFVV |
| SEQ ID NO: 323 | LCDR1 (Chothia) | SSSNIGAGYD |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 324 | LCDR2 (Chothia) | GNS |
| SEQ ID NO: 362 | LCDR3 (Chothia) | YGAFPRFV |
| SEQ ID NO: 326 | LCDR1 (IMGT) | SSNIGAGYD |
| SEQ ID NO: 324 | LCDR2 (IMGT) | GNS |
| SEQ ID NO: 361 | LCDR3 (IMGT) | QSYGAFPRFVV |
| SEQ ID NO: 363 | VL | QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS SSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY GNSNRPNGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYGAFPRFVVF GGGTKLTVL |
| SEQ ID NO: 364 | ADN VL | cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcg gtgcaccaggtcagcgcgtgaccattagctgcacc ggcagcagcagcaacattggcgcaggctatgatgt gcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccga aactgctgatttatggcaacagcaatcgcccaaac ggtgtgccggatcgctttagcggcagcaaaagcgg caccagcgccagcctggcgattaccggtctgcaag ccgaagacgaagccgattattactgccaatcctatg gtgccttccctcgtttcgttgtttttggcggcggtacca agctgaccgtgctg |
| SEQ ID NO: 365 | Cadena ligera | QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS SSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY GNSNRPNGVPDRFSGSKSGTSASLA ITGLQAEDEADYYCQSYGAFPRFVVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAA |

| | | |
|---|---|---|
| | | SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS |
| SEQ ID NO: 366 | ADN cadena ligera | cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcg gtgcaccaggtcagcgcgtgaccattagctgcacc ggcagcagcagcaacattggcgcaggctatgatgt gcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccga aactgctgatttatggcaacagcaatcgcccaaac ggtgtgccggatcgctttagcggcagcaaaagcgg caccagcgccagcctggcgattaccggtctgcaag ccgaagacgaagccgattattactgccaatcctatg gtgccttccctcgtttcgttgtttttggcggcggtacca agctgaccgtgctgggccagcccaaagccgcccc tagcgtgaccctgttcccccccaagcagcgaggaac tccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctgatc agcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctgg aaggccgatagcagccctgtgaaggccggcgtgg aaaccaccacccccagcaagcagagcaacaac aaatacgccgccagcagctacctgagcctgaccc ccgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgc caggtcacacacgagggcagcaccgtggaaaag accgtggcccccaccgagtgcagc |
| **ZZ12_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 367 | HCDR1 (Combinada) | GFSFSKYYLN |
| SEQ ID NO: 368 | HCDR2 (Combinada) | SIHQQAHEKKYVESVKG |
| SEQ ID NO: 228 | HCDR3 (Combinada) | SLRRRSTEHAGFDV |
| SEQ ID NO: 369 | HCDR1 (Kabat) | KYYLN |
| SEQ ID NO: 368 | HCDR2 (Kabat) | SIHQQAHEKKYVESVKG |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 228 | HCDR3 (Kabat) | SLRRRSTEHAGFDV |
| SEQ ID NO: 370 | HCDR1 (Chothia) | GFSFSKY |
| SEQ ID NO: 371 | HCDR2 (Chothia) | HQQAHE |
| SEQ ID NO: 228 | HCDR3 (Chothia) | SLRRRSTEHAGFDV |
| SEQ ID NO: 372 | HCDR1 (IMGT) | GFSFSKYY |
| SEQ ID NO: 373 | HCDR2 (IMGT) | IHQQAHEK |
| SEQ ID NO: 232 | HCDR3 (IMGT) | ARSLRRRSTEHAGFDV |
| SEQ ID NO: 374 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFSFSKYYLNWVRQAPGKGLEWVA SIHQQAHEKKYVESVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSL RRRSTEHAGFDVWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 375 | ADN VH | gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctgg tgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgcgcc gccagcggctttagcttcagcaaatattacttgaact gggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatg ggtggccagcattcaccagcaagcacacgagaa aaaatacgtggagtccgtgaaaggccgctttaccat tagccgcgataacgccaaaaacagcctgtatctgc aaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgt gtattattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgtagcact gagcacgcaggattcgacgtttggggccagggca ccctggttactgtctcgagc |
| SEQ ID NO: 376 | Cadena pesada | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFSFSKYYLNWVRQAPGKGLEWVA SIHQQAHEKKYVESVKGRFTISRDNA |

| | | |
|---|---|---|
| | | KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSL<br>RRRSTEHAGFDVWGQGTLVTVSSAS<br>TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL<br>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF<br>PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ<br>TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK<br>THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST<br>YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL<br>PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI<br>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG<br>SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV<br>MHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 377 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctgg<br>tgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgcgcc<br>gccagcggctttagcttcagcaaatattacttgaact<br>gggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatg<br>ggtggccagcattcaccagcaagcacacgagaa<br>aaaatacgtggagtccgtgaaaggccgctttaccat<br>tagccgcgataacgccaaaaacagcctgtatctgc<br>aaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgt<br>gtattattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgtagcact<br>gagcacgcaggattcgacgtttggggccagggca<br>ccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggcc<br>ccagcgtgttccctctggcccccagcagcaagagc<br>acctctggcggaacagccgccctgggctgcctggt<br>caaggactacttccccgagcccgtgaccgtgtcctg<br>gaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacacct<br>ttccagccgtgctccagagcagcggcctgtacagc<br>ctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcct<br>gggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccac |

| | | |
|---|---|---|
| | | aagcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtg gaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtc ccccctgccctgcccctgaagcggcgggaggccc ctccgtgttcctgttccccccaaagcctaaggacac cctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcg tggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtg aagtttaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagta caacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgt gctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtac aagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgcccc catcgagaaaaccatcagcaaggccaaaggcca gccccgcgagccccaggtgtacacactgcccccta gccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccct gacctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacat tgccgtggaatgggagagcaacggccagcccga gaacaactacaagaccacccccctgtgctggac agcgacggctcattcttcctgtacagcaagctgacc gtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgt tcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaac cactacacccagaagtccctgagcctgagccccg gcaag |
| SEQ ID NO: 237 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISNYLA |
| SEQ ID NO: 238 | LCDR2 (Combinada) | AASTLQS |
| SEQ ID NO: 239 | LCDR3 (Combinada) | QQADKFPYT |
| SEQ ID NO: 237 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISNYLA |
| SEQ ID NO: 238 | LCDR2 (Kabat) | AASTLQS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 239 | LCDR3 (Kabat) | QQADKFPYT |
| SEQ ID NO: 240 | LCDR1 (Chothia) | SQGISNY |
| SEQ ID NO: 241 | LCDR2 (Chothia) | AAS |
| SEQ ID NO: 242 | LCDR3 (Chothia) | ADKFPY |
| SEQ ID NO: 243 | LCDR1 (IMGT) | QGISNY |
| SEQ ID NO: 241 | LCDR2 (IMGT) | AAS |
| SEQ ID NO: 239 | LCDR3 (IMGT) | QQADKFPYT |
| SEQ ID NO: 244 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYCQQADKFPYTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 245 | ADN VL | gatattcagatgacccagagcccgagcagcctga gcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc cgcgccagccagggcattagcaactatctggcctg gtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactg ctgatctatgccgccagcaccctgcaaagcggcgt gccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcacc gatttcaccctgaccattagcagcctgcaaccggaa gacgtggcgacctattattgccagcaggctgacaa attcccgtacaccttcggccagggtaccaaagtgg aaatcaag |
| SEQ ID NO: 246 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYCQQADKFPYTFGQGTK |

| | | |
|---|---|---|
| | | VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 247 | ADN cadena ligera | gatattcagatgacccagagcccgagcagcctga gcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc cgcgccagccagggcattagcaactatctggcctg gtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactg ctgatctatgccgccagcaccctgcaaagcggcgt gccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcacc gatttcaccctgaccattagcagcctgcaaccggaa gacgtggcgacctattattgccagcaggctgacaa attcccgtacaccttcggccagggtaccaaagtgg aaatcaagcggaccgtggccgctccctccgtgttca tcttcccacccagcgacgagcagctgaagtccggc acagccagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctac ccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggac aacgccctccagagcggcaacagccaggaaagc gtcaccgagcaggacagcaaggactccacctaca gcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccga ctacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtg acccaccagggcctgtccagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt |
| **ZZ13_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 378 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSRYYIN |
| SEQ ID NO: 379 | HCDR2 (Combinada) | SIHQHGLETRYVESVKG |
| SEQ ID NO: 228 | HCDR3 (Combinada) | SLRRRSTEHAGFDV |
| SEQ ID NO: 380 | HCDR1 (Kabat) | RYYIN |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 379 | HCDR2 (Kabat) | SIHQHGLETRYVESVKG |
| SEQ ID NO: 228 | HCDR3 (Kabat) | SLRRRSTEHAGFDV |
| SEQ ID NO: 381 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSRY |
| SEQ ID NO: 382 | HCDR2 (Chothia) | HQHGLE |
| SEQ ID NO: 228 | HCDR3 (Chothia) | SLRRRSTEHAGFDV |
| SEQ ID NO: 383 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSRYY |
| SEQ ID NO: 384 | HCDR2 (IMGT) | IHQHGLET |
| SEQ ID NO: 232 | HCDR3 (IMGT) | ARSLRRRSTEHAGFDV |
| SEQ ID NO: 385 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSRYYINWVRQAPGKGLEWVAS IHQHGLETRYVESVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLR RRSTEHAGFDVWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 386 | ADN VH | gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctgg tgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgcgcc gccagcgggtttacttttccagatattacattaattgg gttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatggg tggcgagcatccaccagcacggcctggagaccag atatgtggaatctgtcaaagggcgctttaccattagc cgcgataacgccaaaaacagcctgtatctgcaaat gaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgtatt attgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgtagcactgagc acgcaggattcgacgtttggggccagggcaccctg gttactgtctcgagc |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 387 | Cadena pesada | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSRYYINWVRQAPGKGLEWVAS IHQHGLETRYVESVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLR RRSTEHAGFDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 388 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctgg tgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgcgcc gccagcgggtttacttttccagatattacattaattgg gttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatggg tggcgagcatccaccagcacggcctggagaccag atatgtggaatctgtcaaagggcgctttaccattagc cgcgataacgccaaaaacagcctgtatctgcaaat gaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgtatt attgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgtagcactgagc acgcaggattcgacgtttggggccagggcaccctg gttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccag cgtgttccctctggcccccagcagcaagagcacct ctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaag gactacttccccgagcccgtgaccgtgtcctggaac tctggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttcca |

| | | |
|---|---|---|
| | | gccgtgctccagagcagcggcctgtacagcctgag cagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggc acccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagc ccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaac ccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccc ctgccctgcccctgaagcggcgggaggcccctcc gtgttcctgttccccccaaagcctaaggacaccctg atgatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggt ggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagt ttaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaac gccaagaccaagcccagagaggaacagtacaa cagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgct gcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaa gtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccca tcgagaaaaccatcagcaaggccaaaggccagc cccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagc cgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctga cctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattg ccgtggaatgggagagcaacggccagcccgaga acaactacaagaccacccccctgtgctggacag cgacggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtg gacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttca gctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccac tacacccagaagtccctgagcctgagccccggca ag |
| SEQ ID NO: 237 | LCDR1 (Combinada) | RASQGISNYLA |
| SEQ ID NO: 238 | LCDR2 (Combinada) | AASTLQS |
| SEQ ID NO: 239 | LCDR3 (Combinada) | QQADKFPYT |
| SEQ ID NO: 237 | LCDR1 (Kabat) | RASQGISNYLA |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 238 | LCDR2 (Kabat) | AASTLQS |
| SEQ ID NO: 239 | LCDR3 (Kabat) | QQADKFPYT |
| SEQ ID NO: 240 | LCDR1 (Chothia) | SQGISNY |
| SEQ ID NO: 241 | LCDR2 (Chothia) | AAS |
| SEQ ID NO: 242 | LCDR3 (Chothia) | ADKFPY |
| SEQ ID NO: 243 | LCDR1 (IMGT) | QGISNY |
| SEQ ID NO: 241 | LCDR2 (IMGT) | AAS |
| SEQ ID NO: 239 | LCDR3 (IMGT) | QQADKFPYT |
| SEQ ID NO: 244 | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYCQQADKFPYTFGQGTK VEIK |
| SEQ ID NO: 245 | ADN VL | gatattcagatgacccagagcccgagcagcctga gcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc cgcgccagccagggcattagcaactatctggcctg gtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactg ctgatctatgccgccagcaccctgcaaagcggcgt gccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcacc gatttcaccctgaccattagcagcctgcaaccggaa gacgtggcgacctattattgccagcaggctgacaa attcccgtacaccttcggccagggtaccaaagtgg aaatcaag |
| SEQ ID NO: 246 | Cadena ligera | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS |

| | | |
|---|---|---|
| | | TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYCQQADKFPYTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| SEQ ID NO: 247 | ADN cadena ligera | gatattcagatgacccagagcccgagcagcctga gcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgc cgcgccagccagggcattagcaactatctggcctg gtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactg ctgatctatgccgccagcaccctgcaaagcggcgt gccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcacc gatttcaccctgaccattagcagcctgcaaccggaa gacgtggcgacctattattgccagcaggctgacaa attcccgtacaccttcggccagggtaccaaagtgg aaatcaagcggaccgtggccgctccctccgtgttca tcttcccacccagcgacgagcagctgaagtccggc acagccagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctac ccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggac aacgccctccagagcggcaacagccaggaaagc gtcaccgagcaggacagcaaggactccacctaca gcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccga ctacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtg acccaccagggcctgtccagccccgtgaccaaga gcttcaaccggggcgagtgt |
| **ZZ14_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 270 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSSYAIS |
| SEQ ID NO: 389 | HCDR2 (Combinada) | SISSHGYYTRYAESVKG |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Combinada) | PYLGDRRSYGFDH |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 273 | HCDR1 (Kabat) | SYAIS |
| SEQ ID NO: 389 | HCDR2 (Kabat) | SISSHGYYTRYAESVKG |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Kabat) | PYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 32 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSSY |
| SEQ ID NO: 390 | HCDR2 (Chothia) | SSHGYY |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Chothia) | PYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 275 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSSYA |
| SEQ ID NO: 391 | HCDR2 (IMGT) | ISSHGYYT |
| SEQ ID NO: 332 | HCDR3 (IMGT) | ARPYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 392 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAISWVRQAPGKGLEWVSSI SSHGYYTRYAESVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYLG DRRSYGFDHWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 393 | ADN VH | gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggt gcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccg caagcgggtttacattttccagctatgctatcagctgg gtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgg gtgagcagcattagctcacatggatattacacccgg tatgccgagtccgtgaaaggtcgctttaccattagtc gcgataacagcaaaaacaccctgtatctgcaaatg aacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattat tgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagctatg gtttcgaccactggggccagggcaccctggttactg tctcgagc |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 394 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAISWVRQAPGKGLEWVSSI SSHGYYTRYAESVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYLG DRRSYGFDHWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 395 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggt gcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccg caagcgggtttacattttccagctatgctatcagctgg gtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgg gtgagcagcattagctcacatggatattacacccgg tatgccgagtccgtgaaaggtcgctttaccattagtc gcgataacagcaaaaacaccctgtatctgcaaatg aacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattat tgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagctatg gtttcgaccactggggccagggcaccctggttactg tctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttc cctctggcccccagcagcaagagcacctctggcg gaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactac ttccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggc gccctgaccagcggcgtgcacaccttccagccgt |

| | | |
|---|---|---|
| | | gctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagc<br>gtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcaccc<br>agacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccag<br>caacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaa<br>gagctgcgacaagacccacacctgtccccctgcc<br>ctgcccctgaagcggcgggaggcccctccgtgttc<br>ctgttccccccaaagcctaaggacaccctgatgatc<br>agccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtgg<br>acgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaatt<br>ggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaa<br>gaccaagcccagagaggaacagtacaacagca<br>cctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcacc<br>aggactggctgaacggcaaagagtacaagtgca<br>aggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgag<br>aaaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgc<br>gagccccaggtgtacacactgccccctagccggg<br>aagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctg<br>cctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgt<br>ggaatgggagagcaacggccagcccgagaaca<br>actacaagaccacccccctgtgctggacagcga<br>cggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggac<br>aagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagct<br>gctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac<br>acccagaagtccctgagcctgagccccggcaag |
| SEQ ID NO: 337 | LCDR1 (Combinada) | TGTSSDVGSYNLVS |
| SEQ ID NO: 338 | LCDR2 (Combinada) | EGSKRPS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (Combinada) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 337 | LCDR1 (Kabat) | TGTSSDVGSYNLVS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 338 | LCDR2 (Kabat) | EGSKRPS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (Kabat) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 340 | LCDR1 (Chothia) | TSSDVGSYNL |
| SEQ ID NO: 341 | LCDR2 (Chothia) | EGS |
| SEQ ID NO: 342 | LCDR3 (Chothia) | YGFHIVVV |
| SEQ ID NO: 343 | LCDR1 (IMGT) | SSDVGSYNL |
| SEQ ID NO: 341 | LCDR2 (IMGT) | EGS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (IMGT) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 344 | VL | QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIY EGSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFG GGTKLTVL |
| SEQ ID NO: 345 | ADN VL | cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcg gtagcccaggccagagcattaccattagctgcacc ggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctgg ttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccga gcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagc ggcaacaccgccagcctgaccattagcggcctgc aagccgaagacgaagccgattattactgctcctctt acggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggcggtac caagctgaccgtgctg |
| SEQ ID NO: 346 | Cadena ligera | QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIY |

| | | |
|---|---|---|
| | | EGSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFG GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS |
| SEQ ID NO: 347 | ADN cadena ligera | cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcg gtagcccaggccagagcattaccattagctgcacc ggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctgg ttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccga gcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagc ggcaacaccgccagcctgaccattagcggcctgc aagccgaagacgaagccgattattactgctcctctt acggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggcggtac caagctgaccgtgctgggccagcccaaagccgcc cctagcgtgaccctgttccccccaagcagcgagga actccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctga tcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcct ggaaggccgatagcagccctgtgaaggccggcgt ggaaaccaccacccccagcaagcagagcaaca acaaatacgccgccagcagctacctgagcctgac ccccgagcagtggaagtcccacagatcctacagct gccaggtcacacacgagggcagcaccgtggaaa agaccgtggcccccaccgagtgcagc |
| **ZZ15_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 396 | HCDR1 (Combinada) | GFTFASYAIT |
| SEQ ID NO: 397 | HCDR2 (Combinada) | TISGSGVYTYYAESVKG |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Combinada) | PYLGDRRSYGFDH |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 398 | HCDR1 (Kabat) | SYAIT |
| SEQ ID NO: 397 | HCDR2 (Kabat) | TISGSGVYTYYAESVKG |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Kabat) | PYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 399 | HCDR1 (Chothia) | GFTFASY |
| SEQ ID NO: 400 | HCDR2 (Chothia) | SGSGVY |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Chothia) | PYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 401 | HCDR1 (IMGT) | GFTFASYA |
| SEQ ID NO: 402 | HCDR2 (IMGT) | ISGSGVYT |
| SEQ ID NO: 332 | HCDR3 (IMGT) | ARPYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 403 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFASYAITWVRQAPGKGLEWVSTI SGSGVYTYYAESVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYLG DRRSYGFDHWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 404 | ADN VH | gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggt gcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccg caagcgggttcacattcgcatcctatgcaattacttg ggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatg ggtgagcaccatttccgggtccggtgtgtacacctat tacgccgagtccgtcaaaggccgctttaccattagtc gcgataacagcaaaaacaccctgtatctgcaaatg aacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattat tgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagctatg |

| | | |
|---|---|---|
| | | gtttcgaccactggggccagggcaccctggttactg tctcgagc |
| SEQ ID NO: 405 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFASYAITWVRQAPGKGLEWVSTI SGSGVYTYYAESVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYLG DRRSYGFDHWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 406 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggt gcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccg caagcgggttcacattcgcatcctatgcaattacttg ggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatg ggtgagcaccatttccgggtccggtgtgtacacctat tacgccgagtccgtcaaaggccgctttaccattagtc gcgataacagcaaaaacaccctgtatctgcaaatg aacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattat tgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagctatg gtttcgaccactggggccagggcaccctggttactg tctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttc cctctggcccccagcagcaagagcacctctggcg gaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactac |

| | | |
|---|---|---|
| | | ttccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggc gccctgaccagcggcgtgcacacctttccagccgt gctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagc gtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcaccc agacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccag caacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaa gagctgcgacaagacccacacctgtccccctgcc ctgcccctgaagcggcgggaggcccctccgtgttc ctgttccccccaaagcctaaggacaccctgatgatc agccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtgg acgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaatt ggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaa gaccaagcccagagaggaacagtacaacagca cctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcacc aggactggctgaacggcaaagagtacaagtgca aggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgag aaaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgc gagccccaggtgtacacactgcccctagccggg aagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctg cctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgt ggaatgggagagcaacggccagcccgagaaca actacaagaccacccccctgtgctggacagcga cggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggac aagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagct gctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactac acccagaagtccctgagcctgagccccggcaag |
| SEQ ID NO: 337 | LCDR1 (Combinada) | TGTSSDVGSYNLVS |
| SEQ ID NO: 338 | LCDR2 (Combinada) | EGSKRPS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (Combinada) | SSYGFHIVVVV |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 337 | LCDR1 (Kabat) | TGTSSDVGSYNLVS |
| SEQ ID NO: 338 | LCDR2 (Kabat) | EGSKRPS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (Kabat) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 340 | LCDR1 (Chothia) | TSSDVGSYNL |
| SEQ ID NO: 341 | LCDR2 (Chothia) | EGS |
| SEQ ID NO: 342 | LCDR3 (Chothia) | YGFHIVVV |
| SEQ ID NO: 343 | LCDR1 (IMGT) | SSDVGSYNL |
| SEQ ID NO: 341 | LCDR2 (IMGT) | EGS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (IMGT) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 344 | VL | QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIY EGSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFG GGTKLTVL |
| SEQ ID NO: 345 | ADN VL | cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcg gtagcccaggccagagcattaccattagctgcacc ggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctgg ttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccga gcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagc ggcaacaccgccagcctgaccattagcggcctgc aagccgaagacgaagccgattattactgctcctctt acggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggcggtac caagctgaccgtgctg |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 346 | Cadena ligera | QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIY EGSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFG GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS |
| SEQ ID NO: 347 | ADN cadena ligera | cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcg gtagcccaggccagagcattaccattagctgcacc ggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctgg ttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccga gcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagc ggcaacaccgccagcctgaccattagcggcctgc aagccgaagacgaagccgattattactgctcctctt acggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggcggtac caagctgaccgtgctgggccagcccaaagccgcc cctagcgtgaccctgttccccccaagcagcgagga actccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctga tcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcct ggaaggccgatagcagccctgtgaaggccggcgt ggaaaccaccacccccagcaagcagagcaaca acaaatacgccgccagcagctacctgagcctgac ccccgagcagtggaagtcccacagatcctacagct gccaggtcacacacgagggcagcaccgtggaaa agaccgtggcccccaccgagtgcagc |
| **ZZ16_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 407 | HCDR1 (Combinada) | GFTFGTYAMT |
| SEQ ID NO: 408 | HCDR2 (Combinada) | SISASGYYANYAGSVKG |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Combinada) | PYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 409 | HCDR1 (Kabat) | TYAMT |
| SEQ ID NO: 408 | HCDR2 (Kabat) | SISASGYYANYAGSVKG |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Kabat) | PYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 410 | HCDR1 (Chothia) | GFTFGTY |
| SEQ ID NO: 411 | HCDR2 (Chothia) | SASGYY |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Chothia) | PYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 412 | HCDR1 (IMGT) | GFTFGTYA |
| SEQ ID NO: 413 | HCDR2 (IMGT) | ISASG |
| SEQ ID NO: 332 | HCDR3 (IMGT) | ARPYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 414 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFGTYAMTWVRQAPGKGLEWVS SISASGYYANYAGSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYL GDRRSYGFDHWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 415 | ADN VH | gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggt gcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccg caagcgggtttacattcggcacctatgcaatgacttg ggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatg ggtgagtagcattagcgcatccggatattacgctaa ctacgcaggcagcgtcaaaggccgctttaccatta gtcgcgataacagcaaaaacaccctgtatctgcaa atgaacagcctgcgggcagaagataccgcagttta |

| | | |
|---|---|---|
| | | ttattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagct atggtttcgaccactggggccagggcaccctggtta ctgtctcgagc |
| SEQ ID NO: 416 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFGTYAMTWVRQAPGKGLEWVS SISASGYYANYAGSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYL GDRRSYGFDHWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 417 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggt gcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccg caagcgggtttacattcggcacctatgcaatgacttg ggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatg ggtgagtagcattagcgcatccggatattacgctaa ctacgcaggcagcgtcaaaggccgctttaccatta gtcgcgataacagcaaaaacaccctgtatctgcaa atgaacagcctgcgggcagaagataccgcagttta ttattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagct atggtttcgaccactggggccagggcaccctggtta ctgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtg ttccctctggcccccagcagcaagagcacctctgg |

| | | |
|---|---|---|
| | | cggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggact acttccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctg gcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagcc gtgctccagagcagcggcctgtacagcctgagca gcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcac ccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccc agcaacacaaaggtggacaagcgggtggaaccc aagagctgcgacaagacccacacctgtcccccct gccctgcccctgaagcggcgggaggcccctccgt gttcctgttcccccaaagcctaaggacaccctgat gatcagccggaccccgaagtgacctgcgtggtg gtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttt aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgc caagaccaagcccagagaggaacagtacaaca gcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgc accaggactggctgaacggcaaagagtacaagtg caaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcg agaaaaccatcagcaaggccaaaggccagcccc gcgagccccaggtgtacacactgccccctagccg ggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacc tgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgcc gtggaatgggagagcaacggccagcccgagaac aactacaagaccacccccctgtgctggacagcg acggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtgg acaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcag ctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccact acacccagaagtccctgagcctgagccccggcaa g |
| SEQ ID NO: 337 | LCDR1 (Combinada) | TGTSSDVGSYNLVS |
| SEQ ID NO: 338 | LCDR2 (Combinada) | EGSKRPS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (Combinada) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 337 | LCDR1 (Kabat) | TGTSSDVGSYNLVS |
| SEQ ID NO: 338 | LCDR2 (Kabat) | EGSKRPS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (Kabat) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 340 | LCDR1 (Chothia) | TSSDVGSYNL |
| SEQ ID NO: 341 | LCDR2 (Chothia) | EGS |
| SEQ ID NO: 342 | LCDR3 (Chothia) | YGFHIVVV |
| SEQ ID NO: 343 | LCDR1 (IMGT) | SSDVGSYNL |
| SEQ ID NO: 341 | LCDR2 (IMGT) | EGS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (IMGT) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 344 | VL | QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIY EGSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFG GGTKLTVL |
| SEQ ID NO: 345 | ADN VL | cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcg gtagcccaggccagagcattaccattagctgcacc ggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctgg ttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccga gcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagc ggcaacaccgccagcctgaccattagcggcctgc aagccgaagacgaagccgattattactgctcctctt |

| | | |
|---|---|---|
| | | acggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggcggtac caagctgaccgtgctg |
| SEQ ID NO: 346 | Cadena ligera | QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIY EGSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVFG GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS |
| SEQ ID NO: 347 | ADN cadena ligera | cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcg gtagcccaggccagagcattaccattagctgcacc ggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctgg ttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccga gcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagc ggcaacaccgccagcctgaccattagcggcctgc aagccgaagacgaagccgattattactgctcctctt acggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggcggtac caagctgaccgtgctgggccagcccaaagccgcc cctagcgtgaccctgttccccccaagcagcgagga actccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctga tcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcct ggaaggccgatagcagccctgtgaaggccggcgt ggaaaccaccacccccagcaagcagagcaaca acaaatacgccgccagcagctacctgagcctgac ccccgagcagtggaagtcccacagatcctacagct gccaggtcacacacgagggcagcaccgtggaaa agaccgtggcccccaccgagtgcagc |
| **ZZ17_LALA** | | |
| SEQ ID NO: 418 | HCDR1 (Combinada) | GFTFSDYAIS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 419 | HCDR2 (Combinada) | SISGGGYHTQYAGSVKG |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Combinada) | PYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 420 | HCDR1 (Kabat) | DYAIS |
| SEQ ID NO: 419 | HCDR2 (Kabat) | SISGGGYHTQYAGSVKG |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Kabat) | PYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 421 | HCDR1 (Chothia) | GFTFSDY |
| SEQ ID NO: 422 | HCDR2 (Chothia) | SGGGYH |
| SEQ ID NO: 331 | HCDR3 (Chothia) | PYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 423 | HCDR1 (IMGT) | GFTFSDYA |
| SEQ ID NO: 424 | HCDR2 (IMGT) | ISGGGYHT |
| SEQ ID NO: 332 | HCDR3 (IMGT) | ARPYLGDRRSYGFDH |
| SEQ ID NO: 425 | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSDYAISWVRQAPGKGLEWVSSI SGGGYHTQYAGSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYL GDRRSYGFDHWGQGTLVTVSS |
| SEQ ID NO: 426 | ADN VH | gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggt gcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccg caagcggctttacctttccgactatgcaatcagctg ggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatg ggtgagcagcatttccgggggggggtatcatacac aatatgcaggatccgtgaaaggccgctttaccatta |

| | | |
|---|---|---|
| | | gtcgcgataacagcaaaaacaccctgtatctgcaa atgaacagcctgcgggcagaagataccgcagttta ttattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagct atggtttcgaccactggggccagggcaccctggtta ctgtctcgagc |
| SEQ ID NO: 427 | Cadena pesada | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSDYAISWVRQAPGKGLEWVSSI SGGGYHTQYAGSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYL GDRRSYGFDHWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| SEQ ID NO: 428 | ADN cadena pesada | gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggt gcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccg caagcggctttacctttccgactatgcaatcagctg ggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatg ggtgagcagcatttccgggggggggtatcatacac aatatgcaggatccgtgaaaggccgctttaccatta gtcgcgataacagcaaaaacaccctgtatctgcaa atgaacagcctgcgggcagaagataccgcagttta ttattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagct atggtttcgaccactggggccagggcaccctggtta |

| | | |
|---|---|---|
| | | ctgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtg<br>ttccctctggcccccagcagcaagagcacctctgg<br>cggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggact<br>acttccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctg<br>gcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagcc<br>gtgctccagagcagcggcctgtacagcctgagca<br>gcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcac<br>ccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccc<br>agcaacacaaaggtggacaagcgggtggaaccc<br>aagagctgcgacaagacccacacctgtcccccct<br>gccctgcccctgaagcggcgggaggcccctccgt<br>gttcctgttcccccaaagcctaaggacaccctgat<br>gatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtg<br>gtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttt<br>aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgc<br>caagaccaagcccagagaggaacagtacaaca<br>gcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgc<br>accaggactggctgaacggcaaagagtacaagtg<br>caaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcg<br>agaaaaccatcagcaaggccaaaggccagcccc<br>gcgagccccaggtgtacacactgccccctagccg<br>ggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacc<br>tgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgcc<br>gtggaatgggagagcaacggccagcccgagaac<br>aactacaagaccacccccctgtgctggacagcg<br>acggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtgg<br>acaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcag<br>ctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccact<br>acacccagaagtccctgagcctgagccccggcaa<br>g |
| SEQ ID NO: 337 | LCDR1 (Combinada) | TGTSSDVGSYNLVS |

| | | |
|---|---|---|
| SEQ ID NO: 338 | LCDR2 (Combinada) | EGSKRPS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (Combinada) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 337 | LCDR1 (Kabat) | TGTSSDVGSYNLVS |
| SEQ ID NO: 338 | LCDR2 (Kabat) | EGSKRPS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (Kabat) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 340 | LCDR1 (Chothia) | TSSDVGSYNL |
| SEQ ID NO: 341 | LCDR2 (Chothia) | EGS |
| SEQ ID NO: 342 | LCDR3 (Chothia) | YGFHIVVV |
| SEQ ID NO: 343 | LCDR1 (IMGT) | SSDVGSYNL |
| SEQ ID NO: 341 | LCDR2 (IMGT) | EGS |
| SEQ ID NO: 339 | LCDR3 (IMGT) | SSYGFHIVVVV |
| SEQ ID NO: 344 | VL | QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIY EGSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFG GGTKLTVL |
| SEQ ID NO: 345 | ADN VL | cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcg gtagcccaggccagagcattaccattagctgcacc ggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctgg ttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccga gcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagc |

| | | |
|---|---|---|
| | | ggcaacaccgccagcctgaccattagcggcctgc<br>aagccgaagacgaagccgattattactgctcctctt<br>acggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggcggtac<br>caagctgaccgtgctg |
| SEQ ID NO:<br>346 | Cadena ligera | QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS<br>SDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIY<br>EGSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI<br>SGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVFG<br>GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE<br>LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA<br>DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAAS<br>SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS<br>TVEKTVAPTECS |
| SEQ ID NO:<br>347 | ADN cadena ligera | cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcg<br>gtagcccaggccagagcattaccattagctgcacc<br>ggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctgg<br>ttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg<br>aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccga<br>gcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagc<br>ggcaacaccgccagcctgaccattagcggcctgc<br>aagccgaagacgaagccgattattactgctcctctt<br>acggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggcggtac<br>caagctgaccgtgctgggccagcccaaagccgcc<br>cctagcgtgaccctgttccccccaagcagcgagga<br>actccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctga<br>tcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcct<br>ggaaggccgatagcagccctgtgaaggccggcgt<br>ggaaaccaccacccccagcaagcagagcaaca<br>acaaatacgccgccagcagctacctgagcctgac<br>ccccgagcagtggaagtcccacagatcctacagct<br>gccaggtcacacacgagggcagcaccgtggaaa<br>agaccgtggcccccaccgagtgcagc |

[0124] Por ejemplo, WW01_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 9 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 11 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, WW01_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, WW01_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, WW01_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 9 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3). En algunas modalidades, WW01_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 11 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, WW01_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, WW01_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

[0125] Por ejemplo, WW03_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y

tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 46 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3). En algunas modalidades, WW03_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3). En algunas modalidades, WW03_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3). En algunas modalidades, WW03_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 46 (LCDR3). En algunas modalidades, WW03_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3). En algunas modalidades, WW03_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48. En algunas modalidades, WW03_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50.

[0126] Por ejemplo, WW05_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 52 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ

ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2), y SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 55 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2), y SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 56 (HCDR1), SEQ ID NO: 57 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 68 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2), y SEQ ID NO: 70 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 58 (HCDR1), SEQ ID NO: 59 (HCDR2), SEQ ID NO: 60 (HCDR3), SEQ ID NO: 71 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2), y SEQ ID NO: 67 (LCDR3). En algunas modalidades, WW05_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 52 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2), y SEQ ID NO: 67 (LCDR3). En algunas modalidades, WW05_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2), y SEQ ID NO: 67 (LCDR3). En algunas modalidades, WW05_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 (HCDR1), SEQ ID NO: 57 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 68 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2), y SEQ ID NO: 70 (LCDR3). En algunas modalidades, WW05_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 (HCDR1), SEQ ID NO: 59 (HCDR2), SEQ ID NO: 60 (HCDR3), SEQ ID NO: 71 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2), y SEQ ID NO: 67 (LCDR3). En algunas modalidades, WW05_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72. En algunas modalidades, WW05_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74.

[0127] Por ejemplo, WW06_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 76 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2), y SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 79 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78

(HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2), y SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 81 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 92 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2), y SEQ ID NO: 94 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 83 (HCDR2), SEQ ID NO: 84 (HCDR3), SEQ ID NO: 95 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2), y SEQ ID NO: 91 (LCDR3). En algunas modalidades, WW06_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2), y SEQ ID NO: 91 (LCDR3). En algunas modalidades, WW06_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 79 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2), y SEQ ID NO: 91 (LCDR3). En algunas modalidades, WW06_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 81 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 92 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2), y SEQ ID NO: 94 (LCDR3). En algunas modalidades, WW06_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 83 (HCDR2), SEQ ID NO: 84 (HCDR3), SEQ ID NO: 95 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2), y SEQ ID NO: 91 (LCDR3). En algunas modalidades, WW06_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96. En algunas modalidades, WW06_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98.

[0128] Por ejemplo, XX01_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID

NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, XX01_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 105, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

[0129] Por ejemplo, XX01_DAPA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23

(LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, XX01_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

[0130] Por ejemplo, XX01_N30S_DAPA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_N30S_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de

aminoácidos de SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_N30S_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_N30S_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_N30S_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX01_N30S_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, XX01_N30S_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

[0131] Por ejemplo, XX03_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 46 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3). En algunas modalidades, XX03_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30

(HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3). En algunas modalidades, XX03_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3). En algunas modalidades, XX03_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 46 (LCDR3). En algunas modalidades, XX03_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3). En algunas modalidades, XX03_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48. En algunas modalidades, XX03_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50.

[0132] Por ejemplo, XX04_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 127 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3). En algunas modalidades, XX04_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3). En algunas modalidades, XX04_LALA puede definirse de

modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3). En algunas modalidades, XX04_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 127 (LCDR3). En algunas modalidades, XX04_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3). En algunas modalidades, XX04_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128. En algunas modalidades, XX04_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130.

[0133] Por ejemplo, XX06_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX06_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX06_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31

(HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX06_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3). En algunas modalidades, XX06_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX06_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136. En algunas modalidades, XX06_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138.

[0134] Por ejemplo, XX06_DAPA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX06_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX06_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41

(LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX06_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3). En algunas modalidades, XX06_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX06_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136. En algunas modalidades, XX06_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138.

[0135] Por ejemplo, XX07_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 146 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3). En algunas modalidades, XX07_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3). En algunas modalidades, XX07_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3). En algunas modalidades,

XX07_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 146 (LCDR3). En algunas modalidades, XX07_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3). En algunas modalidades, XX07_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147. En algunas modalidades, XX07_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149.

[0136] Por ejemplo, XX08_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID

NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, XX08_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

[0137] Por ejemplo, XX08_DAPA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_DAPA puede

definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, XX08_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

[0138] Por ejemplo, XX08_N30S_DAPA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_N30S_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_N30S_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_N30S_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_N30S_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12

(HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_N30S_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, XX08_N30S_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

[0139] Por ejemplo, XX08_N30Q_DAPA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 165 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 166 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 167 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_N30Q_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 165 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_N30Q_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_N30Q_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3). En algunas modalidades, XX08_N30Q_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3).

En algunas modalidades, XX08_N30Q_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, XX08_N30Q_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

[0140] Por ejemplo, XX09_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX09_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX09_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX09_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3). En algunas modalidades, XX09_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX09_LALA puede definirse de

manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174. En algunas modalidades, XX09_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176.

[0141] Por ejemplo, XX11_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 179 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3). En algunas modalidades, XX11_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3). En algunas modalidades, XX11_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3). En algunas modalidades, XX11_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 179 (LCDR3). En algunas modalidades, XX11_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3). En algunas modalidades, XX11_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o

que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180. En algunas modalidades, XX11_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182.

[0142] Por ejemplo, XX12_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 185 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3). En algunas modalidades, XX12_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3). En algunas modalidades, XX12_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3). En algunas modalidades, XX12_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 185 (LCDR3). En algunas modalidades, XX12_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3). En algunas modalidades, XX12_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de

cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186. En algunas modalidades, XX12_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188.

[0143] Por ejemplo, XX13_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX13_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX13_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX13_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3). En algunas modalidades, XX13_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX13_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 193, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

136. En algunas modalidades, XX13_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 195, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138.

[0144] Por ejemplo, XX14_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX14_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX14_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX14_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3). En algunas modalidades, XX14_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX14_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 193, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174. En algunas modalidades, XX14_LALA puede definirse de manera de comprender o

tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 195, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176.

[0145] Por ejemplo, XX15_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 127 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3). En algunas modalidades, XX15_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3). En algunas modalidades, XX15_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3). En algunas modalidades, XX15_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 127 (LCDR3). En algunas modalidades, XX15_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3). En algunas modalidades, XX15_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128. En algunas modalidades, XX15_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130.

[0146] Por ejemplo, XX15_DAPA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 127 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3). En algunas modalidades, XX15_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3). En algunas modalidades, XX15_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3). En algunas modalidades, XX15_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 127 (LCDR3). En algunas modalidades, XX15_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3). En algunas modalidades, XX15_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128. En algunas modalidades, XX15_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130.

[0147] Por ejemplo, XX16_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX16_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX16_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX16_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3). En algunas modalidades, XX16_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX16_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136. En algunas modalidades, XX16_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138.

[0148] Por ejemplo, XX16_DAPA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX16_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX16_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX16_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3). En algunas modalidades, XX16_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3). En algunas modalidades, XX16_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136. En algunas modalidades, XX16_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138.

[0149] Por ejemplo, XX17_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 146 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3). En algunas modalidades, XX17_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3). En algunas modalidades, XX17_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3). En algunas modalidades, XX17_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 146 (LCDR3). En algunas modalidades, XX17_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3). En algunas modalidades, XX17_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147. En algunas modalidades, XX17_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149.

[0150] Por ejemplo, XX17_DAPA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 146 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3). En algunas modalidades, XX17_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3). En algunas modalidades, XX17_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3). En algunas modalidades, XX17_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 146 (LCDR3). En algunas modalidades, XX17_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3). En algunas modalidades, XX17_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147. En algunas modalidades, XX17_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149.

[0151] Por ejemplo, XX18_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX18_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX18_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX18_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3). En algunas modalidades, XX18_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX18_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174. En algunas modalidades, XX18_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176.

[0152] Por ejemplo, XX18_DAPA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX18_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX18_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX18_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3). En algunas modalidades, XX18_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3). En algunas modalidades, XX18_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174. En algunas modalidades, XX18_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176.

[0153] Por ejemplo, XX19_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 179 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3). En algunas modalidades, XX19_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3). En algunas modalidades, XX19_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3). En algunas modalidades, XX19_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 179 (LCDR3). En algunas modalidades, XX19_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3). En algunas modalidades, XX19_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180. En algunas modalidades, XX19_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182.

[0154] Por ejemplo, XX19_DAPA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 179 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3). En algunas modalidades, XX19_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3). En algunas modalidades, XX19_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3). En algunas modalidades, XX19_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 179 (LCDR3). En algunas modalidades, XX19_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3). En algunas modalidades, XX19_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180. En algunas modalidades, XX19_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182.

[0155] Por ejemplo, XX20_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 185 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3). En algunas modalidades, XX20_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3). En algunas modalidades, XX20_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3). En algunas modalidades, XX20_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 185 (LCDR3). En algunas modalidades, XX20_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3). En algunas modalidades, XX20_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186. En algunas modalidades, XX20_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188.

[0156] Por ejemplo, XX20_DAPA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 185 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3). En algunas modalidades, XX20_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3). En algunas modalidades, XX20_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3). En algunas modalidades, XX20_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 185 (LCDR3). En algunas modalidades, XX20_DAPA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3). En algunas modalidades, XX20_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186. En algunas modalidades, XX20_DAPA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188.

[0157] Por ejemplo, YY01_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 226 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 230 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 242 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 231 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3). En algunas modalidades, YY01_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 226 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3). En algunas modalidades, YY01_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3). En algunas modalidades, YY01_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 230 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 242 (LCDR3). En algunas modalidades, YY01_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 231 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3). En algunas modalidades, YY01_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 233, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244. En algunas modalidades, YY01_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 235, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246.

[0158] Por ejemplo, YY02_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 248 (HCDR1), SEQ ID NO: 249 (HCDR2), SEQ ID NO: 250 (HCDR3), SEQ ID NO: 260 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2), y SEQ ID NO: 262 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 251 (HCDR1), SEQ ID NO: 249 (HCDR2), SEQ ID NO: 250 (HCDR3), SEQ ID NO: 260 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2), y SEQ ID NO: 262 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 252 (HCDR2), SEQ ID NO: 250 (HCDR3), SEQ ID NO: 263 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 264 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 253 (HCDR1), SEQ ID NO: 254 (HCDR2), SEQ ID NO: 255 (HCDR3), SEQ ID NO: 265 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 262 (LCDR3). En algunas modalidades, YY02_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 248 (HCDR1), SEQ ID NO: 249 (HCDR2), SEQ ID NO: 250 (HCDR3), SEQ ID NO: 260 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2), y SEQ ID NO: 262 (LCDR3). En algunas modalidades, YY02_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 251 (HCDR1), SEQ ID NO: 249 (HCDR2), SEQ ID NO: 250 (HCDR3), SEQ ID NO: 260 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2), y SEQ ID NO: 262 (LCDR3). En algunas modalidades, YY02_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 252 (HCDR2), SEQ ID NO: 250 (HCDR3), SEQ ID NO: 263 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 264 (LCDR3). En algunas modalidades, YY02_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 253 (HCDR1), SEQ ID NO: 254 (HCDR2), SEQ ID NO: 255 (HCDR3), SEQ ID NO: 265 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 262 (LCDR3). En algunas modalidades, YY02_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 256, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 266. En algunas modalidades, YY02_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 258, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 268.

[0159] Por ejemplo, YY03_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2), y SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2), y SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 284 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 285 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 277 (HCDR3), SEQ ID NO: 286 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 283 (LCDR3). En algunas modalidades, YY03_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2), y SEQ ID NO: 283 (LCDR3). En algunas modalidades, YY03_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2), y SEQ ID NO: 283 (LCDR3). En algunas modalidades, YY03_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 284 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 285 (LCDR3). En algunas modalidades, YY03_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 277 (HCDR3), SEQ ID NO: 286 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 283 (LCDR3). En algunas modalidades, YY03_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 278, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 287. En algunas modalidades, YY03_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 280, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289.

[0160] Por ejemplo, YY04_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 291 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 294 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 295 (HCDR1), SEQ ID NO: 296 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 305 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 297 (HCDR1), SEQ ID NO: 298 (HCDR2), SEQ ID NO: 299 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 304 (LCDR3). En algunas modalidades, YY04_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 291 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 304 (LCDR3). En algunas modalidades, YY04_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 294 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 304 (LCDR3). En algunas modalidades, YY04_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 295 (HCDR1), SEQ ID NO: 296 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 305 (LCDR3). En algunas modalidades, YY04_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 297 (HCDR1), SEQ ID NO: 298 (HCDR2), SEQ ID NO: 299 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 304 (LCDR3). En algunas modalidades, YY04_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 306. En algunas modalidades, YY04_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 302, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308.

[0161] Por ejemplo, YY05_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2), y SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2), y SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 325 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 315 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 322 (LCDR3). En algunas modalidades, YY05_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2), y SEQ ID NO: 322 (LCDR3). En algunas modalidades, YY05_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2), y SEQ ID NO: 322 (LCDR3). En algunas modalidades, YY05_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 325 (LCDR3). En algunas modalidades, YY05_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 315 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 322 (LCDR3). En algunas modalidades, YY05_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 327. En algunas modalidades, YY05_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 318, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 329.

[0162] Por ejemplo, YY06_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, YY06_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, YY06_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, YY06_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3). En algunas modalidades, YY06_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, YY06_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 333, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344. En algunas modalidades, YY06_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 335, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346.

[0163] Por ejemplo, YY07_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 356 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 355 (LCDR3). En algunas modalidades, YY07_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 355 (LCDR3). En algunas modalidades, YY07_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 355 (LCDR3). En algunas modalidades, YY07_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 356 (LCDR3). En algunas modalidades, YY07_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 355 (LCDR3). En algunas modalidades, YY07_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 350, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 357. En algunas modalidades, YY07_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 352, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 359.

[0164] Por ejemplo, ZZ05_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 362 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 361 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ05_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 361 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ05_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 361 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ05_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 362 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ05_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 361 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ05_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 350, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 363. En algunas modalidades, ZZ05_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 352, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 365.

[0165] Por ejemplo, ZZ12_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 367 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 369 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 370 (HCDR1), SEQ ID NO: 371 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 242 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 372 (HCDR1), SEQ ID NO: 373 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ12_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 367 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ12_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 369 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ12_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 370 (HCDR1), SEQ ID NO: 371 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 242 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ12_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 372 (HCDR1), SEQ ID NO: 373 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ12_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 374, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244. En algunas modalidades, ZZ12_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 376, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246.

[0166] Por ejemplo, ZZ13_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 378 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 380 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 381 (HCDR1), SEQ ID NO: 382 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 242 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 383 (HCDR1), SEQ ID NO: 384 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ13_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 378 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ13_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 380 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ13_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 381 (HCDR1), SEQ ID NO: 382 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 242 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ13_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de (IV) SEQ ID NO: 383 (HCDR1), SEQ ID NO: 384 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ13_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 385, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244. En algunas modalidades, ZZ13_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 387, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246.

[0167] Por ejemplo, ZZ14_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 390 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 391 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ14_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ14_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ14_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 390 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ14_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 391 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ14_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 392, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344. En algunas modalidades, ZZ14_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 394, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346.

[0168] Por ejemplo, ZZ15_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 396 (HCDR1), SEQ ID NO: 397 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 398 (HCDR1), SEQ ID NO: 397 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 399 (HCDR1), SEQ ID NO: 400 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 401 (HCDR1), SEQ ID NO: 402 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ15_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 396 (HCDR1), SEQ ID NO: 397 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ15_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 398 (HCDR1), SEQ ID NO: 397 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ15_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 399 (HCDR1), SEQ ID NO: 400 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ15_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 401 (HCDR1), SEQ ID NO: 402 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ15_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 403, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344. En algunas modalidades, ZZ15_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 405, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346.

[0169] Por ejemplo, ZZ16_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 407 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 409 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 410 (HCDR1), SEQ ID NO: 411 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 412 (HCDR1), SEQ ID NO: 413 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ16_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 407 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ16_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 409 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ16_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 410 (HCDR1), SEQ ID NO: 411 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ16_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 412 (HCDR1), SEQ ID NO: 413 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ16_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 414, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344. En algunas modalidades, ZZ16_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 416, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346.

[0170] Por ejemplo, ZZ17_LALA puede definirse de modo de tener tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de: (I) SEQ ID NO: 418 (HCDR1), SEQ ID NO: 419 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 420 (HCDR1), SEQ ID NO: 419 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 421 (HCDR1), SEQ ID NO: 422 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 423 (HCDR1), SEQ ID NO: 424 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ17_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 418 (HCDR1), SEQ ID NO: 419 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ17_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 420 (HCDR1), SEQ ID NO: 419 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ17_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 421 (HCDR1), SEQ ID NO: 422 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ17_LALA puede definirse de modo de comprender o tener las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 423 (HCDR1), SEQ ID NO: 424 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3). En algunas modalidades, ZZ17_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 425, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344. En algunas modalidades, ZZ17_LALA puede definirse de manera de comprender o tener una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 427, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346.

[0171] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 13, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 24. En algunas otras modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 15, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 26.

[0172] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 48. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 50.

[0173] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 61, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 72. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno

comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 63, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 74.

[0174] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 85, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 96. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 87, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 98.

[0175] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 103, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 105 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 105, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 26.

[0176] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 103, y una región variable de

cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 108, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 26.

[0177] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 115, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 117, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 26.

[0178] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 48. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 124, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 50.

[0179] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 128. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 130.

[0180] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 136. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 138.

[0181] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 136. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%,

97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 141, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 138.

[0182] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 147. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 149.

[0183] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 154, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 156, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 26.

[0184] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 154, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con

SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 159, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 26.

[0185] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 161, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 163, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 26.

[0186] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 168, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 170, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 26.

[0187] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 o una secuencia que tiene por lo menos

95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 174. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 176.

[0188] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 180. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 182.

[0189] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 186. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 188.

[0190] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 193 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 193, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 136. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 195 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 195, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 138.

[0191] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 193 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 193, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 174. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 195 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 195, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 176.

[0192] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 128. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%,

97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 130.

[0193] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 128. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 130.

[0194] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 136. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 138.

[0195] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad

con SEQ ID NO: 136. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 138.

[0196] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 147. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 149.

[0197] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 147. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 149.

[0198] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201 o una secuencia que tiene por lo menos

95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 174. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 176.

[0199] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 174. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 176.

[0200] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 180. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 182.

[0201] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 180. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 182.

[0202] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 186. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 188.

[0203] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 186. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%,

97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 188.

[0204] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 233 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 233, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 244. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 235 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 235, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 246.

[0205] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 256 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 256, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 266 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 266. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 258 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 258, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 268 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 268.

[0206] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 278 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 278, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 287 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad

con SEQ ID NO: 287. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 280, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 289.

[0207] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 300, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 306 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 306. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 302 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 302, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 308.

[0208] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 316, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 327 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 327. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 318 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 318, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 329 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 329.

[0209] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 333 o una secuencia que tiene por lo menos

95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 333, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 344. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 335 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 335, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 346.

[0210] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 350 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 350, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 357 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 357. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 352, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 359 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 359.

[0211] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 350 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 350, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 363 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 363. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 352, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 365 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 365.

[0212] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 374 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 374, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 244. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 376, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 246.

[0213] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 385 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 385, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 244. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 387 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 387, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 246.

[0214] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 392 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 392, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 344. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 394 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%,

97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 394, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 346.

[0215] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 403 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 403, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 344. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 405 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 405, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 346.

[0216] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 414 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 414, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 344. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 416 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 416, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 346.

[0217] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 425 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 425, y una región variable de cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad

con SEQ ID NO: 344. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 427 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 427, y una cadena ligera que comprende o que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346 o una secuencia que tiene por lo menos 95%, 96%, 97%, 98%; o 99% de identidad con SEQ ID NO: 346.

[0218] Los grupos de anticuerpos anti–NPR1 ejemplares de la presente descripción se exponen en la Tabla 3 o la Tabla 4 por CDR (es decir, los valores numéricos en estas tablas representan identificadores de secuencia, de modo que "28" representa "SEQ ID NO: 28") o secuencias de consenso de aminoácidos. Cuando se presentan múltiples valores numéricos en la Tabla 3, se pueden usar como alternativa para esa CDR (es decir, cuando las SEQ ID Nos: 29, 119 y 190 se enumeran para HCDR2, se pueden usar como alternativa para esa CDR). En la Tabla 4, los aminoácidos presentados entre paréntesis y separados por una barra oblicua representan aminoácidos alternativos en esa posición (por ejemplo, "(A/V)" representa una posición en la que el aminoácido puede ser alanina o valina). En algunas modalidades, el anticuerpo tiene las CDR de cadena pesada y ligera de cualquiera de los anticuerpos descriptos en la Tabla 3 o la Tabla 4. En algunas modalidades, el anticuerpo anti–NPR1 es un anticuerpo de cuatro cadenas (también denominado anticuerpo intacto), que comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. En algunas modalidades, el anticuerpo anti–NPR1 es un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo intacto, por ejemplo, un fragmento funcional de un anticuerpo intacto seleccionado de cualquiera de los expuestos en la Tabla 3 o la Tabla 4 que conserva la capacidad de unirse a NPR1 y/o proporcionar una función del anticuerpo intacto (por ejemplo, activar NPR1 en ausencia de ANP).

**Tabla 3. Grupos de anticuerpos anti–NPR1 ejemplares por CDR.**

| | HCDR 1 | HCDR 2 | HCDR3 | LCDR1 | LCDR2 | LCDR3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Grupo 1 no competitivo con ANP** | | | | | | |
| Combinado | 28 | 29<br>119<br>190 | 30 | 41 | 42 | 43<br>126<br>134 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 145<br>172<br>178<br>184 |
| Kabat | 31 | 29<br>119<br>190 | 30 | 41 | 42 | 43<br>126<br>134<br>145<br>172<br>178<br>184 |
| Chothia | 32 | 33<br>120<br>191 | 30 | 44 | 45 | 46<br>127<br>135<br>146<br>173<br>179<br>185 |
| IMGT | 34 | 35<br>121<br>192 | 36 | 47 | 45 | 43<br>126<br>134<br>145<br>172<br>178<br>184 |
| **Grupo 2 no competitivo con ANP** | | | | | | |
| Combinado | 28 | 119 | 30 | 41 | 42 | 126<br>134<br>145<br>172 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 178<br>184 |
| Kabat | 31 | 119 | 30 | 41 | 42 | 126<br>134<br>145<br>172<br>178<br>184 |
| Chothia | 32 | 120 | 30 | 44 | 45 | 127<br>135<br>146<br>173<br>179<br>185 |
| IMGT | 34 | 121 | 36 | 47 | 45 | 126<br>134<br>145<br>172<br>178<br>184 |
| **Grupo 3 no competitivo con ANP** | | | | | | |
| Combinado | 4<br>112<br>165 | 5<br>100<br>151 | 6 | 17 | 18 | 19 |
| Kabat | 7 | 5<br>100<br>151 | 6 | 17 | 18 | 19 |
| Chothia | 8<br>113<br>166 | 9<br>101<br>152 | 6 | 20 | 21 | 22 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| IMGT | 10<br>114<br>167 | 11<br>102<br>153 | 12 | 23 | 21 | 19 |
| **Grupo 4 no competitivo con ANP** | | | | | | |
| Combinado | 4<br>112<br>165 | 5<br>100 | 6 | 17 | 18 | 19 |
| Kabat | 7 | 5<br>100 | 6 | 17 | 18 | 19 |
| Chothia | 8<br>113<br>166 | 9<br>101 | 6 | 20 | 21 | 22 |
| IMGT | 10<br>114<br>167 | 11<br>102 | 12 | 23 | 21 | 19 |
| **Grupo 5 no competitivo con ANP** | | | | | | |
| Combinado | 226<br>367<br>378 | 227<br>368<br>379 | 228 | 237 | 238 | 239 |
| Kabat | 229<br>369<br>380 | 227<br>368<br>379 | 228 | 237 | 238 | 239 |
| Chothia | 32<br>370<br>381 | 230<br>371<br>382 | 228 | 240 | 241 | 242 |
| IMGT | 34<br>372<br>383 | 231<br>373<br>384 | 232 | 243 | 241 | 239 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Grupo 6 no competitivo con ANP** | | | | | | |
| Combinado | 226<br>378 | 227<br>368<br>379 | 228 | 237 | 238 | 239 |
| Kabat | 229<br>380 | 227<br>368<br>379 | 228 | 237 | 238 | 239 |
| Chothia | 32<br>381 | 230<br>371<br>382 | 228 | 240 | 241 | 242 |
| IMGT | 34<br>383 | 231<br>373<br>384 | 232 | 243 | 241 | 239 |
| **Grupo 7 no competitivo con ANP** | | | | | | |
| **Combinado** | 226<br>367<br>378 | 368<br>379 | 228 | 237 | 238 | 239 |
| **Kabat** | 229<br>369<br>380 | 368<br>379 | 228 | 237 | 238 | 239 |
| **Chothia** | 32<br>370<br>381 | 371<br>382 | 228 | 240 | 241 | 242 |
| **IMGT** | 34<br>372<br>383 | 373<br>384 | 232 | 243 | 241 | 239 |
| **Grupo 8 no competitivo con ANP** | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Combinado | 226<br>378 | 368<br>379 | 228 | 237 | 238 | 239 |
| Kabat | 229<br>380 | 368<br>379 | 228 | 237 | 238 | 239 |
| Chothia | 32<br>381 | 371<br>382 | 228 | 240 | 241 | 242 |
| IMGT | 34<br>383 | 373<br>384 | 232 | 243 | 241 | 239 |
| **Grupo 1 competitivo con ANP** | | | | | | |
| Combinado | 310 | 311 | 312<br>348 | 320 | 321<br>354 | 322<br>355<br>361 |
| Kabat | 229 | 311 | 312<br>348 | 320 | 321<br>354 | 322<br>355<br>361 |
| Chothia | 80 | 313 | 312<br>348 | 323 | 324 | 325<br>356<br>362 |
| IMGT | 82 | 314 | 315<br>349 | 326 | 324 | 322<br>355<br>361 |
| **Grupo 2 competitivo con ANP** | | | | | | |
| Combinado | 270<br>407 | 271<br>389<br>408 | 331 | 337 | 338 | 339 |
| Kabat | 273<br>409 | 271<br>389<br>408 | 331 | 337 | 338 | 339 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Chothia | 32<br>410 | 274<br>390<br>411 | 331 | 340 | 341 | 342 |
| IMGT | 275<br>412 | 276<br>391<br>413 | 332 | 343 | 341 | 339 |
| **Grupo 3 competitivo con ANP** | | | | | | |
| Combinado | 270<br>407 | 389<br>408 | 331 | 337 | 338 | 339 |
| Kabat | 273<br>409 | 389<br>408 | 331 | 337 | 338 | 339 |
| Chothia | 32<br>410 | 390<br>411 | 331 | 340 | 341 | 342 |
| IMGT | 275<br>412 | 276<br>391<br>413 | 332 | 343 | 341 | 339 |

**Tabla 4. Grupos de anticuerpos anti–NPR1 ejemplares por secuencia de consenso.**

| | HCDR1 | HCDR2 | HCDR3 | LCDR1 | LCDR2 | LCDR3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Grupo no competitivo con ANP A** | | | | | | |
| Combinado | 28 | (A/V)I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T)(Y/F)YADSVKG (SEQ ID NO: 429) | 30 | 41 | 42 | (M/Q)Q(S/E/T/I)(Y/W)(E/V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (SEQ ID NO: 430) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Kabat | 31 | (A/V)I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T)(Y/F)YADSVKG (SEQ ID NO: 429) | 30 | 41 | 42 | (M/Q)Q(S/E/T/I)(Y/W)(E/V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (SEQ ID NO: 430) |
| Chothia | 32 | (E/S)S(D/K)G(S/N)Y (SEQ ID NO: 431) | 30 | 44 | 45 | (S/E/T/I)(Y/W)(E/V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PR (SEQ ID NO: 432) |
| IMGT | 34 | I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T) (SEQ ID NO: 433) | 36 | 47 | 45 | (M/Q)Q(S/E/T/I)(Y/W)(E/V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (SEQ ID NO: 430) |
| **Grupo no competitivo con ANP B** | | | | | | |
| Combinado | 28 | (A/V)I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T)(Y/F)YADSVKG (SEQ ID NO: 429) | 30 | 41 | 42 | QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (SEQ ID NO: 434) |
| Kabat | 31 | (A/V)I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T)(Y/F)YADSVKG | 30 | 41 | 42 | QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (SEQ ID NO: 434) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (SEQ ID NO: 429) | | | | |
| Chothia | 32 | (E/S)S(D/K)G(S/N)Y (SEQ ID NO: 431) | 30 | 44 | 45 | (S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PR (SEQ ID NO: 435) |
| IMGT | 34 | I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T) (SEQ ID NO: 433) | 36 | 47 | 45 | QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (SEQ ID NO: 434) |
| **Grupo no competitivo con ANP C** | | | | | | |
| Combinado | 28 | 119 | 30 | 41 | 42 | QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (SEQ ID NO: 434) |
| Kabat | 31 | 119 | 30 | 41 | 42 | QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (SEQ ID NO: 434) |
| Chothia | 32 | 120 | 30 | 44 | 45 | (S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PR (SEQ ID NO: 435) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| IMGT | 34 | 121 | 36 | 47 | 45 | QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (SEQ ID NO: 434) |
| **Grupo no competitivo con ANP D** | | | | | | |
| Combinado | GFTF(N/S/Q)THYIH (SEQ ID NO: 436) | SI(S/G)(S/G)(S/Q)G(S/Q/G)(S/N/M)T(Y/L)YADSVKG (SEQ ID NO: 437) | 6 | 17 | 18 | 19 |
| Kabat | 7 | SI(S/G)(S/G)(S/Q)G(S/Q/G)(S/N/M)T(Y/L)YADSVKG (SEQ ID NO: 437) | 6 | 17 | 18 | 19 |
| Chothia | GFTF(N/S/Q)TH (SEQ ID NO: 438) | (S/G)(S/G)(S/Q)G(S/Q/G)(S/N/M) (SEQ ID NO: 439) | 6 | 20 | 21 | 22 |
| IMGT | GFTF(N/S/Q)THY | I(S/G)(S/G)(S/Q)G(S/Q/G)(S/N/M)T | 12 | 23 | 21 | 19 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | (SEQ ID NO: 440) | (SEQ ID NO: 441) | | | | |
| **Grupo no competitivo con ANP E** | | | | | | |
| Combinado | GFTF(N/S/Q)THYIH (SEQ ID NO: 436) | SIS(S/G)SG(S/Q)(S/N)TYYADSVKG (SEQ ID NO: 442) | 6 | 17 | 18 | 19 |
| Kabat | 7 | SIS(S/G)SG(S/Q)(S/N)TYYADSVKG (SEQ ID NO: 442) | 6 | 17 | 18 | 19 |
| Chothia | GFTF(N/S/Q)TH (SEQ ID NO: 438) | S(S/G)SG(S/Q)(S/N) (SEQ ID NO: 443) | 6 | 20 | 21 | 22 |
| IMGT | GFTF(N/S/Q)THY (SEQ ID NO: 440) | IS(S/G)SG(S/Q)(S/N)T (SEQ ID NO: 444) | 12 | 23 | 21 | 19 |
| **Grupo no competitivo con ANP F** | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Combinado | GF(S/T)FS(S/K/R)Y(W/Y)(I/L)(S/N) (SEQ ID NO: 445) | (N/S)I(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E(T/K)(Y/K/R)YVESVKG (SEQ ID NO: 446) | 228 | 237 | 238 | 239 |
| Kabat | (S/K/R)Y(W/Y)(I/L)(S/N) (SEQ ID NO: 447) | (N/S)I(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E(T/K)(Y/K/R)YVESVKG (SEQ ID NO: 446) | 228 | 237 | 238 | 239 |
| Chothia | GF(S/T)FS(S/K/R)Y (SEQ ID NO: 448) | (K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E (SEQ ID NO: 449) | 228 | 240 | 241 | 242 |
| IMGT | GF(S/T)FS(S/K/R)Y(W/Y) (SEQ ID NO: 450) | I(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E(T/K) (SEQ ID NO: 451) | 232 | 243 | 241 | 239 |
| **Grupo no competitivo con ANP G** | | | | | | |
| Combinado | GFTFS(S/R)Y(W/Y | (N/S)I(K/H)Q(S/Q/H)(G | 228 | 237 | 238 | 239 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | )I(S/N) (SEQ ID NO: 452) | /A)(S/H/L)E(T/K)(Y/K/R)YVESVKG (SEQ ID NO: 446) | | | | |
| Kabat | (S/R)Y(W/Y)I(S/N) (SEQ ID NO: 454) | (N/S)I(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E(T/K)(Y/K/R)YVESVKG (SEQ ID NO: 446) | 228 | 237 | 238 | 239 |
| Chothia | GFTFS(S/R)Y (SEQ ID NO: 455) | (K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E (SEQ ID NO: 449) | 228 | 240 | 241 | 242 |
| IMGT | GFTFS(S/R)Y(W/Y) (SEQ ID NO: 457) | I(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E(T/K) (SEQ ID NO: 451) | 232 | 243 | 241 | 239 |
| **Grupo no competitivo con ANP H** | | | | | | |
| Combinado | GF(S/T)FS(S/K/R)Y(W/Y)(I/L)(S/N) (SEQ ID NO: 445) | SIHQ(Q/H)(G/A)(H/L)E(T/K)(K/R)YVESVKG (SEQ ID NO: 453) | 228 | 237 | 238 | 239 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Kabat | (S/K/R)Y(W/Y)(I/L)(S/N) (SEQ ID NO: 447) | SIHQ(Q/H)(G/A)(H/L)E(T/K)(K/R)YVESVKG (SEQ ID NO: 453) | 228 | 237 | 238 | 239 |
| Chothia | GF(S/T)FS(S/K/R)Y (SEQ ID NO: 448) | HQ(Q/H)(G/A)(H/L)E (SEQ ID NO: 456) | 228 | 240 | 241 | 242 |
| IMGT | GF(S/T)FS(S/K/R)Y(W/Y) (SEQ ID NO: 450) | IHQ(Q/H)(G/A)(H/L)E(T/K) (SEQ ID NO: 458) | 232 | 243 | 241 | 239 |
| **Grupo no competitivo con ANP I** | | | | | | |
| Combinado | GFTFS(S/R)Y(W/Y)I(S/N) (SEQ ID NO: 452) | SIHQ(Q/H)(G/A)(H/L)E(T/K)(K/R)YVESVKG (SEQ ID NO: 453) | 228 | 237 | 238 | 239 |
| Kabat | (S/R)Y(W/Y)I(S/N) (SEQ ID NO: 454) | SIHQ(Q/H)(G/A)(H/L)E(T/K)(K/R)YVESVKG | 228 | 237 | 238 | 239 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (SEQ ID NO: 453) | | | | |
| Chothia | GFTFS(S/R)Y (SEQ ID NO: 455) | HQ(Q/H)(G/A)(H/L)E (SEQ ID NO: 456) | 228 | 240 | 241 | 242 |
| IMGT | GFTFS(S/R)Y(W/Y) (SEQ ID NO: 457) | IHQ(Q/H)(G/A)(H/L)E(T/K) (SEQ ID NO: 458) | 232 | 243 | 241 | 239 |
| **Grupo competitivo con ANP A** | | | | | | |
| Combinado | 310 | 311 | G(A/S)(V/L)(A/P)G(Q/L)LGFDH (SEQ ID NO: 459) | 320 | GNSNRP(S/N) (SEQ ID NO: 460) | QSY(Y/D/G)(T/S/A)(S/P/F)(S/T/P)(H/S/R)(G/S/F)(P/S/V)V (SEQ ID NO: 461) |
| Kabat | 229 | 311 | G(A/S)(V/L)(A/P)G(Q/L)LGFDH (SEQ ID NO: 459) | 320 | GNSNRP(S/N) (SEQ ID NO: 460) | QSY(Y/D/G)(T/S/A)(S/P/F)(S/T/P)(H/S/R)(G/S/F)(P/S/V)V (SEQ ID NO: 461) |
| Chothia | 80 | 313 | G(A/S)(V/L)(A/P)G(Q/L)LGFDH | 323 | 324 | Y(Y/D/G)(T/S/A)(S/P/F)(S/T/P)(H/S/R)(G/S/F)(P |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | (SEQ ID NO: 459) | | | /S/V) (SEQ ID NO: 462) |
| IMGT | 82 | 314 | ARG(A/S)(V/L)(A/P)G(Q/L)LGFDH (SEQ ID NO: 463) | 326 | 324 | QSY(Y/D/G)(T/S/A)(S/P/F)(S/T/P)(H/S/R)(G/S/F)(P/S/V)V (SEQ ID NO: 461) |
| **Grupo competitivo con ANP B** | | | | | | |
| Combinado | GFTF(S/G)(S/T)YA(I/M)(S/T) (SEQ ID NO: 464) | (A/S)IS(A/S/G)(S/H)G(G/Y)(S/Y)(T/A)(Y/R/N)YA(E/G)SVKG (SEQ ID NO: 465) | 331 | 337 | 338 | 339 |
| Kabat | (S/T)YA(I/M)(S/T) (SEQ ID NO: 466) | (A/S)IS(A/S/G)(S/H)G(G/Y)(S/Y)(T/A)(Y/R/N)YA(E/G)SVKG (SEQ ID NO: 465) | 331 | 337 | 338 | 339 |
| Chothia | GFTF(S/G)(S/T)Y (SEQ ID NO: 467) | S(A/S/G)(S/H)G(G/Y)(S/Y) (SEQ ID NO: 468) | 331 | 340 | 341 | 342 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| IMGT | GFTF(S/G)(S/T)YA (SEQ ID NO: 469) | IS(S/G)(S/H)G(G/Y)(S/Y)T (SEQ ID NO: 470) | 332 | 343 | 341 | 339 |
| **Grupo competitivo con ANP C** | | | | | | |
| Combinado | GFTF(S/G)(S/T)YA(I/M)(S/T) (SEQ ID NO: 464) | SIS(A/S)(S/H)GYY(T/A)(R/N)YA(E/G)SVKG (SEQ ID NO: 471) | 331 | 337 | 338 | 339 |
| Kabat | (S/T)YA(I/M)(S/T) (SEQ ID NO: 466) | SIS(A/S)(S/H)GYY(T/A)(R/N)YA(E/G)SVKG (SEQ ID NO: 471) | 331 | 337 | 338 | 339 |
| Chothia | GFTF(S/G)(S/T)Y (SEQ ID NO: 467) | S(A/S)(S/H)GYY (SEQ ID NO: 472) | 331 | 340 | 341 | 342 |
| IMGT | GFTF(S/G)(S/T)YA (SEQ ID NO: 469) | IS(A/S/G)(S/H)G (SEQ ID NO: 473) | 332 | 343 | 341 | 339 |

[0219] En algunas modalidades, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo como se proporciona aquí se une a (a) NPR1 humano; y (b) NPR1 de ratón y/o NPR1 de rata.

[0220] En algunas modalidades, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo como se proporciona aquí se une a (a) NPR1 humano; y (b) NPR1 de macaco. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es terapéutico. Un anticuerpo terapéutico, como se define aquí, es un anticuerpo que es tanto eficaz como estable.

Anticuerpos que se unen al mismo epítopo que los anticuerpos anti–NPR1 de la divulgación.

[0221] En otra modalidad, la divulgación proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen al mismo epítopo que uno o más de los anticuerpos anti–NPR1 descriptos en este documento (por ejemplo, WW06). Dichos anticuerpos:

(i) unirse a NPR1;

(ii) son agonistas de NPR1;

(iii) son competitivos con ANP; y

se unen al mismo epítopo en NPR1 que el anticuerpo WW06.

[0222] En otra modalidad, la divulgación proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen al mismo epítopo que uno o más de los anticuerpos anti–NPR1 descriptos en el presente documento (por ejemplo, XX16). Dichos anticuerpos

(i) se unen a NPR1;

(ii) son agonistas de NPR1;

(iii) son no competitivos con ANP; y

se unen al mismo epítopo en NPR1 que XX16.

[0223] En otra modalidad, la divulgación proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen al mismo epítopo que uno o más de los anticuerpos anti–NPR1 descriptos en este documento (por ejemplo, WW03). Dichos anticuerpos:

(i) se unen a NPR1;

(ii) son agonistas de NPR1;

(iii) son no competitivos con ANP; y

se unen al mismo epítopo en NPR1 que WW03.

[0224] Después de la determinación de la cristalización y la estructura, las regiones de unión de los anticuerpos preferidos de la divulgación se han definido más claramente.

Dicha unión se define en el presente documento de manera de incluir tanto enlaces covalentes como no covalentes.

[0225] Por lo tanto, la divulgación proporciona un anticuerpo competitivo con ANP que se une al mismo epítopo que WW06. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo de la proteína NPR1 humana (Acceso nro. P16066; SEQ ID NO: 1) que comprende los aminoácidos 188, 192, 194, 197, 201, 208, y 219. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo de la proteína NPR1 humana (Acceso nro. P16066; SEQ ID NO: 1) que comprende los aminoácidos 188, 192, 194, 197, 201, 208, 219, y 295. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo dentro de los aminoácidos números 188–198 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a por lo menos 2, 3; o 4 residuos de aminoácidos dentro de los aminoácidos números 188–198 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo dentro de los aminoácidos números 201–208 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a por lo menos 2 aminoácidos dentro de los aminoácidos números 201–208 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a por lo menos 2, 3; o 4 residuos de aminoácidos dentro de los aminoácidos números 188–198 de SEQ ID NO: 1, y se une a por lo menos 2 aminoácidos dentro de los aminoácidos números 201–208 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo que comprende por lo menos un residuo de aminoácido dentro de cada uno de (i) aminoácidos 188–198 de SEQ ID NO: 1, (ii) aminoácidos 201–208 de SEQ ID NO: 1, (iii) aminoácidos 215–238 de SEQ ID NO: 1, y (iv) aminoácidos 294–297 de SEQ ID NO: 1.

[0226] La divulgación proporciona un anticuerpo no competitivo con ANP que se une al mismo epítopo que WW03. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo de la proteína NPR1 humana (Acceso nro. P16066; SEQ ID NO: 1) que comprende los aminoácidos 82, 102, 103, 105, 106, 109, 132, y 375. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo de la proteína NPR1 humana (Acceso nro. P16066; SEQ ID NO: 1) que comprende los aminoácidos 79, 82, 99, 102, 103, 105, 106, 109, 131, 132, y 375. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo dentro de los aminoácidos números 99–111 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades,

la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a por lo menos 2, 3, 4, 5; o 6 aminoácidos dentro de los aminoácidos números 99–111 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a por lo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7; o 8 residuos de aminoácidos dentro de los aminoácidos números 99–133 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo dentro de los aminoácidos números 131–134 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a por lo menos 2 aminoácidos dentro de los aminoácidos números 131–134 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a por lo menos 2, 3, 4, 5; o 6 aminoácidos dentro de los aminoácidos números 99–111 de SEQ ID NO: 1, y se une a por lo menos 2 aminoácidos dentro de los aminoácidos números 131–134 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo que comprende por lo menos un residuo de aminoácido dentro de cada uno de (i) aminoácidos 99–111 de SEQ ID NO: 1, (ii) aminoácidos 131–134 de SEQ ID NO: 1, y (iii) aminoácidos 374–375 de SEQ ID NO: 1. Opcionalmente, el anticuerpo puede unirse adicionalmente a los aminoácidos 79 y/u 82 de SEQ ID NO: 1.

[0227] La divulgación adicionalmente proporciona un anticuerpo no competitivo con ANP que se une al mismo epítopo que XX16. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo de la proteína NPR1 humana (Acceso nro. P16066; SEQ ID NO: 1) que comprende los aminoácidos 82, 102, 103, 105, 106, 109, 132, y 375. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo de la proteína NPR1 humana (Acceso nro. P16066; SEQ ID NO: 1) que comprende los aminoácidos 34, 82, 102, 103, 105, 106, 107, 109, 132, 133, 375, y 378. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo dentro de los aminoácidos números 102–111 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a por lo menos 2, 3, 4, 5; o 6 aminoácidos dentro de los aminoácidos números 102–111 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo dentro de los aminoácidos números 131–134 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a por lo menos 2 aminoácidos dentro de los aminoácidos números 131–134 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a por lo menos 2, 3, 4, 5; o 6 aminoácidos dentro de los aminoácidos números 102–111 de SEQ ID NO: 1, y se une a

por lo menos 2 aminoácidos dentro de los aminoácidos números 131–134 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la divulgación proporciona un anticuerpo que se une a un epítopo que comprende por lo menos un residuo de aminoácido dentro de cada uno de (i) aminoácidos 102–111 de SEQ ID NO: 1, (ii) aminoácidos 131–134 de SEQ ID NO: 1, y (iii) aminoácidos 374–378 de SEQ ID NO: 1. Opcionalmente, el anticuerpo puede unirse adicionalmente a los aminoácidos 34, 76, y/u 82 de SEQ ID NO: 1.

[0228] Pueden identificarse anticuerpos adicionales en función de su capacidad para competir en forma cruzada (por ejemplo, para inhibir competitivamente la unión, de una manera estadísticamente significativa) con otros anticuerpos de la divulgación en ensayos de unión de NPR1 estándares (por ejemplo, XX16, WW06, o WW03). La capacidad de un anticuerpo de prueba para inhibir la unión de anticuerpos de la presente divulgación al NPR1 humano demuestra que el anticuerpo de prueba puede competir con ese anticuerpo para unirse al NPR1 humano; dicho anticuerpo puede, según una teoría no limitativa, unirse al mismo epítopo, o a un epítopo relacionado, (p. ej., estructuralmente similar o espacialmente proximal) en NPR1 humano, que el anticuerpo con el que compite. En una determinada modalidad, el anticuerpo que se une al mismo epítopo en NPR1 humano que los anticuerpos de la presente descripción es un anticuerpo humano (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal humano o fragmento de unión a antígeno del mismo). Dichos anticuerpos pueden prepararse y aislarse como se describe en el presente documento.

Anticuerpos modificados y diseñados.

[0229] Se puede preparar un anticuerpo de la divulgación usando un anticuerpo que tiene una o más de las secuencias VH y/o VL mostradas aquí, como material de partida para diseñar un anticuerpo modificado, cuyo anticuerpo modificado puede tener propiedades alteradas del anticuerpo de partida. Se puede diseñar un anticuerpo modificando uno o más residuos dentro de una o ambas regiones variables (es decir, VH y/o VL), por ejemplo, dentro de una o más regiones de CDR y/o dentro de una o más regiones de marco. Adicional o alternativamente, un anticuerpo puede diseñarse modificando residuos dentro de las una o más regiones constantes, por ejemplo, para alterar las funciones efectoras del anticuerpo.

[0230] Un tipo de ingeniería de región variable que se puede realizar es el injerto de región de unión a anticuerpo/parátopo o CDR. Debido a que las secuencias de parátopo son responsables de la mayoría de las interacciones de anticuerpo–antígeno, es posible

expresar anticuerpos recombinantes que imitan las propiedades de anticuerpos naturales específicos mediante la construcción de vectores de expresión que incluyen secuencias de CDR/parátopo del anticuerpo natural específico injertado en secuencias de marco de un anticuerpo diferente con diferentes propiedades (véase, por ejemplo, Riechmann, L. et al., 1998 Nature 332: 323–327; Jones, P. et al., 1986 Nature 321: 522–525; Queen, C. et al., 1989 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 10029–10033; US 5.225.539, y las Patentes Estadounidenses Nros. 5.530.101; 5.585.089; 5.693.762 y 6.180.370; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito).

[0231] Por consiguiente, otra modalidad de la divulgación se refiere a un anticuerpo anti–NPR1 aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una porción de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de CDR de un anticuerpo o grupo de anticuerpos que se muestran en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4. Por lo tanto, tales anticuerpos contienen las secuencias de CDR $V_H$ y $V_L$ de anticuerpos monoclonales, pero pueden contener diferentes secuencias de marco de estos anticuerpos.

[0232] Dichas secuencias marco se pueden obtener de bases de datos de ADN públicas o referencias publicadas que incluyen secuencias de genes de anticuerpos de línea germinal. Por ejemplo, las secuencias de ADN de línea germinal para genes de región variable de cadena ligera y pesada humana se pueden encontrar en la base de datos de secuencias de línea germinal humana "VBase" (disponible en Internet en www [dot] mrc–cpe [dot] cam [dot] ac [dot] uk/vbase), así como en Kabat, E. A., *et al*., 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91–3242; Tomlinson, I. M., *et al*., 1992 J. fol. Biol. 227:776–798; y Cox, J. P. L. *et al*., 1994 Eur. J Immunol. 24:827–836; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito.

[0233] Un ejemplo de secuencias de marco para usar en los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la divulgación son aquellas que son estructuralmente similares a las secuencias de marco usadas por anticuerpos seleccionados de la divulgación, por ejemplo, secuencias de consenso y/o secuencias de marco usadas por los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la divulgación. Las secuencias $V_H$ CDR1, 2 y 3, y las secuencias $V_L$ CDR1, 2 y 3 pueden injertarse en regiones de marco que tienen una secuencia idéntica a la encontrada en el gen de inmunoglobulina de línea germinal del que deriva la secuencia de marco, o las secuencias de CDR pueden ser injertadas en

regiones marco que contienen una o más mutaciones en comparación con las secuencias de la línea germinal. Por ejemplo, se ha descubierto que, en ciertos casos, es beneficioso mutar los residuos dentro de las regiones de marco, para mantener o mejorar la capacidad de unión al antígeno del anticuerpo (ver, por ejemplo, las Patentes Estadounidenses Números 5.530.101; 5.585.089; 5.693.762 y 6.180.370; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito).

[0234] Otro tipo de modificación de región variable es la mutación de residuos de aminoácidos dentro de las regiones $V_H$ y/o $V_L$ de CDR1, CDR2 y/o CDR3 para mejorar de ese modo una o más propiedades de unión (por ejemplo, afinidad) del anticuerpo de interés, conocido como "maduración por afinidad". La mutagénesis dirigida a sitio o la mutagénesis mediada por PCR se puede realizar para introducir las una o más mutaciones, y el efecto sobre la unión del anticuerpo, u otra propiedad funcional de interés, se puede evaluar en ensayos *in vitro* o *in vivo* como se describe en el presente documento. También se pueden introducir modificaciones conservadoras (como se discutió anteriormente). Las mutaciones pueden ser sustituciones, adiciones o deleciones de aminoácidos. Además, típicamente no se alteran más de uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de una región CDR.

Injerto de dominios de unión a antígeno en marcos o andamios alternativos.

[0235] Se pueden emplear una amplia diversidad de marcos o andamios de anticuerpos/inmunoglobulinas, siempre que el polipéptido resultante incluya por lo menos una región de unión que se una específicamente a NPR1. Dichos marcos o andamios incluyen los 5 idiotipos principales de inmunoglobulinas humanas, o fragmentos de las mismas (como los descriptos en otra parte de este documento), e incluyen inmunoglobulinas de otras especies animales, preferentemente que tienen aspectos humanizados. Los anticuerpos de cadena pesada única, como los identificados en camélidos, son de particular interés en este sentido. Nuevos marcos, andamios y fragmentos continúan siendo descubiertos y desarrollados por los expertos en la técnica.

[0236] En un aspecto, la divulgación se refiere a la generación de anticuerpos que no son a base de inmunoglobulina usando andamiajes no inmunoglobulina en los que se pueden injertar CDR de la divulgación. Se pueden emplear marcos y andamios no inmunoglobulina conocidos o futuros, siempre que comprendan una región de unión específica para NPR1, por ejemplo, como las descriptas para un anticuerpo descripto en el presente documento, que incluyen, sin limitación, XX16, WW03 o WW06. Dichos

compuestos se conocen en el presente documento como "polipéptidos que comprenden una región de unión específica de objetivo". Los ejemplos de marco no inmunoglobulínico se describen adicionalmente en las secciones a continuación (anticuerpos camélidos y andamio sin anticuerpos).

Anticuerpos de camélidos.

[0237] Las proteínas de anticuerpos obtenidas de miembros de la familia de camellos y dromedarios (*Camelus bactrianus* y *Camelus dromaderius*), que incluyen miembros de América tales como especies de llamas (*Lama paccos, Lama glama* y *Lama vicugna*) se han caracterizado con respecto al tamaño, la complejidad estructural y antigenicidad para sujetos humanos. Ciertos anticuerpos IgG de esta familia de mamíferos que se encuentran en la naturaleza carecen de cadenas ligeras y, por lo tanto, son estructuralmente distintos de la estructura cuaternaria típica de cuatro cadenas que tiene dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, para anticuerpos de otros animales; ver WO94/04678, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0238] Una región del anticuerpo camélido que es el dominio variable único pequeño identificado como VHH puede obtenerse por ingeniería genética para producir una proteína pequeña que tiene alta afinidad por un objetivo, lo que da como resultado una proteína derivada de anticuerpo de bajo peso molecular conocida como "nanocuerpo camélido". Véanse los documentos US 5.759.808; ver también Stijlemans, B. et al., 2004 J Biol Chem 279: 1256–1261; Dumoulin, M. et al., 2003 Nature 424: 783–788; Pleschberger, M. y col. 2003 Bioconjugate Chem 14: 440–448; Cortez–Retamozo, V. et al. 2002 Int J Cancer 89: 456–62; y Lauwereys, M. et al. 1998 EMBO J 17: 3512–3520; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito. Las genotecas de ingeniería de anticuerpos camélidos y fragmentos de anticuerpos están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Ablynx, Ghent, Bélgica. Al igual que con otros anticuerpos de origen no humano, una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo camélido se puede alterar en forma recombinante para obtener una secuencia que se parezca más a una secuencia humana; es decir, el nanocuerpo puede ser "humanizado". Por lo tanto, la baja antigenicidad natural de los anticuerpos camélidos contra humanos puede reducirse aún más.

[0239] El nanocuerpo camélido tiene un peso molecular de aproximadamente una décima parte del de una molécula de IgG humana, y la proteína tiene un diámetro físico de solo algunos nanómetros. Una consecuencia del pequeño tamaño es la capacidad de los

nanocuerpos camélidos para unirse a sitios antigénicos que son funcionalmente invisibles para las proteínas de anticuerpos más grandes; es decir, los nanocuerpos camélidos son útiles, ya que los reactivos detectan antígenos que de otro modo son crípticos usando técnicas inmunológicas clásicas, y como posibles agentes terapéuticos. Por lo tanto, aún otra consecuencia del pequeño tamaño es que un nanocuerpo camélido puede inhibir como resultado de la unión a un sitio específico en un surco o una hendidura estrecha de una proteína objetivo, y por lo tanto, puede servir en una capacidad que se asemeja más a la función de un clásico fármaco de bajo peso molecular, que a la de un anticuerpo clásico.

[0240] El bajo peso molecular y el tamaño compacto logran además que los nanocuerpos camélidos sean extremadamente termoestables, estables a pH extremo y a la digestión proteolítica, y escasamente antigénicos. Otra consecuencia es que los nanocuerpos camélidos se mueven fácilmente del sistema circulatorio a los tejidos, e incluso cruzan la barrera hematoencefálica y pueden tratar trastornos que afectan el tejido nervioso. Los nanocuerpos pueden facilitar aún más el transporte de fármacos a través de la barrera hematoencefálica; ver el documento US2004/0161738, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito. Estas características, combinadas con la baja antigenicidad para los humanos, indican un gran potencial terapéutico. Además, estas moléculas pueden expresarse completamente en células procariotas tales como *E. coli*, y pueden expresarse como proteínas de fusión funcionales con bacteriófago.

[0241] Por consiguiente, una característica de la presente descripción es un anticuerpo o nanocuerpo camélido que tiene alta afinidad por NPR1. En una modalidad, el anticuerpo o nanocuerpo camélido se obtiene injertando las secuencias de CDR de la cadena pesada o ligera de los anticuerpos humanos de la divulgación, en secuencias de marco de anticuerpo de dominio único o nanocuerpo, como se describe, por ejemplo, en WO94/04678 (cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito).

Ingeniería de Fc o marco.

[0242] Los anticuerpos diseñados genéticamente de la divulgación incluyen aquellos en los que se han realizado modificaciones a los residuos de marco dentro de $V_H$ y/o $V_L$, por ejemplo, para mejorar una o más propiedades del anticuerpo. Típicamente, tales modificaciones de marco se realizan para disminuir la inmunogenicidad del anticuerpo. Los anticuerpos de la divulgación pueden modificarse de una o más formas, que incluyen cada una de las formas descriptas en este documento.

[0243] Por ejemplo, un enfoque es "retromutar" uno o más residuos de marco a la secuencia de línea germinal correspondiente. Más específicamente, un anticuerpo que ha sufrido una mutación somática puede contener residuos de marco que difieren de la secuencia de la línea germinal de la que deriva el anticuerpo. Dichos residuos pueden identificarse comparando las secuencias de marco del anticuerpo con las secuencias de línea germinal de las cuales se deriva el anticuerpo. Para retornar las secuencias de la región de marco a su configuración de la línea germinal, las mutaciones somáticas se pueden "retromutar" a la secuencia de línea germinal mediante, por ejemplo, mutagénesis dirigida a sitio o mutagénesis mediada por PCR. Dichos anticuerpos "retromutados " y las modificaciones adicionales descriptas en el presente documento también pretenden estar abarcados por la divulgación.

[0244] Otro tipo de modificación del marco implica la mutación de uno o más residuos dentro de la región de marco, o incluso, dentro de una o más regiones de CDR, para eliminar los epítopos de células T a fin de reducir así la potencial inmunogenicidad del anticuerpo. Este enfoque también se conoce como "desinmunización", y se describe con más detalle en el documento US2003/0153043, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0245] Además, o como alternativa a las modificaciones realizadas dentro del marco o las regiones de CDR, los anticuerpos de la divulgación pueden diseñarse para incluir modificaciones dentro de la región Fc, típicamente para alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo, tales como la vida media sérica, la fijación del complemento, la unión de receptor Fc y/o la citotoxicidad celular dependiente de antígeno. Adicionalmente, un anticuerpo de la descripción puede modificarse químicamente (por ejemplo, uno o más restos químicos pueden unirse al anticuerpo), o puede modificarse para alterar su glicosilación, nuevamente, con el fin de alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo. Cada una de estas modalidades se describe con más detalle a continuación. La numeración de los residuos en la región Fc es aquella del índice EU de Kabat.

[0246] En una modalidad, la región de la bisagra de CH1 se modifica de manera que el número de residuos cisteína en la región de la bisagra se altera, por ejemplo, aumenta o disminuye. Este enfoque se describe adicionalmente en el documento US 5.677.425, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito. El número de residuos cisteína en la región bisagra de CH1 se altera para, por ejemplo, facilitar el ensamblaje de las cadenas ligeras y pesadas, o para aumentar o disminuir la estabilidad del anticuerpo.

[0247] En otra modalidad, la región bisagra Fc de un anticuerpo es mutada para disminuir la vida media biológica del anticuerpo. Más específicamente, se introducen una o más mutaciones de aminoácidos en la región de interfaz del dominio CH2–CH3 del fragmento de Fc–bisagra, de modo que el anticuerpo tiene alterada la unión de la proteína A de estafilococilo (SpA) en relación con la unión de SpA del dominio Fc–bisagra nativo. Este enfoque se describe con más detalle en el documento US 6.165.745, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0248] En otra modalidad, el anticuerpo se modifica para aumentar su vida media biológica. Son posibles diversos enfoques. Por ejemplo, se pueden introducir una o más de las siguientes mutaciones: T252L, T254S, T256F, como se describe en el documento US 6.277.375, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito. Alternativamente, para aumentar la vida media biológica, el anticuerpo puede alterarse dentro de la región CH1 o CL para contener un epítopo de unión al receptor de salvataje tomado de dos bucles de un dominio CH2 de una región Fc de una IgG, como se describe en el documento US 5.869.046 y US 6.121.022, donde el contenido de cada uno de ellos se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0249] En aún otras modalidades, la región Fc se altera al reemplazar por lo menos un residuo de aminoácido con un residuo de aminoácido diferente, para alterar las funciones efectoras del anticuerpo. Por ejemplo, uno o más aminoácidos pueden reemplazarse con un residuo de aminoácido diferente de modo que el anticuerpo tenga una afinidad alterada por un ligando efector, pero retenga la capacidad de unión al antígeno del anticuerpo parental. El ligando efector al que se altera la afinidad puede ser, por ejemplo, un receptor Fc o el componente C1 del complemento. Este enfoque se describe con más detalle en los documentos US 5.624.821 y US 5.648.260, cuyo contenido de cada uno de ellos se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0250] A fin de minimizar la actividad ADCC de un anticuerpo, las mutaciones específicas en la región Fc dan como resultado anticuerpos "silenciosos de Fc", que tienen una interacción mínima con las células efectoras. En general, la "región Fc de IgG" se usa para definir la región C–terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina, que incluye la región Fc de secuencia nativa y las regiones Fc variantes. La región Fc de la cadena pesada de IgG humana se define generalmente de manera de comprender el residuo de aminoácido desde la posición C226 o desde P230 hasta el extremo carboxilo del anticuerpo IgG. La numeración de los residuos en la región Fc es la del índice EU de

Kabat. La lisina C–terminal (residuo K447) de la región Fc puede eliminarse, por ejemplo, durante la producción o purificación del anticuerpo.

[0251] Las funciones efectoras silenciadas se pueden obtener por mutación en la región Fc de los anticuerpos. Ver, por ejemplo, LALA y N297A (Strohl, W., 2009, Curr. Opin. Biotechnol. vol. 20(6):685–691); y D265A (Baudino *et al.*, 2008, J. Immunol. 181 : 6664–69); ver, además, Heusser *et al.*, WO2012065950; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito. En particular, los residuos 234 y/o 235 pueden mutarse, opcionalmente, a alanina. Por lo tanto, en una modalidad, un anticuerpo de acuerdo con la descripción tiene una mutación en la región Fc en uno o ambos aminoácidos 234 y 235. Dicha sustitución de ambos aminoácidos 234 y 235 da como resultado una actividad ADCC reducida. Un ejemplo de dicha mutación es el mutante LALA que comprende la mutación L234A y L235A en la secuencia de aminoácidos de Fc de IgG1. Otro ejemplo de un anticuerpo IgG1 silencioso es la mutación DAPA (D265A, P329A) (documento US 6.737.056, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito). Otro anticuerpo IgG1 silencioso comprende la mutación N297A, que da como resultado anticuerpos aglicosilados/no glicosilados. Los anticuerpos silenciosos de Fc provocan actividad ADCC nula o baja, lo que significa que un anticuerpo silencioso de Fc exhibe una actividad ADCC que está por debajo del 50% de la lisis celular específica. Nula actividad ADCC significa que el anticuerpo silencioso de Fc exhibe una actividad ADCC (lisis celular específica) que está por debajo del 1%.

[0252] En otra modalidad, uno o más aminoácidos seleccionados de residuos de aminoácidos pueden reemplazarse con un residuo de aminoácido diferente, de modo que el anticuerpo tenga alterada la unión a C1q y/o reducida o anulada citotoxicidad dependiente del complemento (CDC, conforme a sus siglas en inglés). Este enfoque se describe con más detalle en el documento US 6.194.551, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0253] En otra modalidad, uno o más residuos de aminoácidos se alteran para alterar de ese modo la capacidad del anticuerpo para fijar el complemento. Este enfoque se describe adicionalmente en el documento WO94/29351, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0254] En otra modalidad más, la región Fc se modifica para aumentar la capacidad del anticuerpo para mediar la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC, conforme a sus siglas en inglés) y/o para aumentar la afinidad del anticuerpo para un

receptor Fcγ, modificando uno o más aminoácidos. Este enfoque se describe adicionalmente en el documento WO 00/42072, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito. Aún más, los sitios de unión en IgG1 humana para FcγR1, FcγRII, FcγRIII y FcRn se han mapeado, y se han descripto variantes con unión mejorada (ver Shields, R. L. et al., 2001 J. Biol. Chen. 276: 6591–6604, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito).

[0255] En otra modalidad más, se modifica la glicosilación de un anticuerpo. Por ejemplo, se puede preparar un anticuerpo aglicosilado (es decir, el anticuerpo carece de glicosilación). La glicosilación se puede alterar para, por ejemplo, aumentar la afinidad del anticuerpo para el "antígeno". Dichas modificaciones de carbohidratos se pueden lograr, por ejemplo, alterando uno o más sitios de glicosilación dentro de la secuencia de anticuerpo. Por ejemplo, se pueden realizar una o más sustituciones de aminoácidos que producen la eliminación de uno o más sitios de glicosilación de marco de región variable, para eliminar de ese modo la glicosilación en ese sitio. Dicha aglicosilación puede aumentar la afinidad del anticuerpo para el antígeno. Dicho enfoque se describe con más detalle en los documentos US 5.714.350 y US 6.350.861, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia para este propósito.

[0256] Adicional o alternativamente, se puede hacer un anticuerpo que tenga un tipo alterado de glicosilación, tal como un anticuerpo hipofucosilado que tiene cantidades reducidas de residuos fucosilo, o un anticuerpo que tiene estructuras GlcNac bisectantes aumentadas. Se ha demostrado que dichos patrones de glicosilación alterados aumentan la capacidad de ADCC de los anticuerpos. Dichas modificaciones de carbohidratos se pueden lograr, por ejemplo, expresando el anticuerpo en una célula huésped con maquinaria de glicosilación alterada. Las células con maquinaria de glicosilación alterada se han descripto en la técnica, y pueden usarse como células huéspedes en las que expresar los anticuerpos recombinantes de la divulgación para producir de ese modo un anticuerpo con glicosilación alterada. Por ejemplo, el documento EP 1.176.195 (cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito) describe una línea celular con un gen FUT8 funcionalmente alterado, que codifica una fucosil transferasa, de modo que los anticuerpos expresados en dicha línea celular exhiben hipofucosilación. El documento WO03/035835 describe una línea celular CHO variante, células Lecl3, con capacidad reducida para unir fucosa a carbohidratos unidos a Asn(297), que también produce hipofucosilación de anticuerpos expresados en esa célula huésped (véase

también Shields, R. L. et al., 2002 J. Biol. Chem. 277: 26733–26740). El documento WO99/54342 describe líneas celulares diseñadas para expresar glicosil transferasas modificadoras de glicoproteína (por ejemplo, beta(1,4)–N acetilglucosaminiltransferasa III (GnTIII)), de modo que los anticuerpos expresados en las líneas celulares diseñadas exhiben estructuras de GlcNac bisectantes aumentadas, que dan como resultado un aumento de la actividad ADCC de los anticuerpos (véase también Umana et al., 1999 Nat. Biotech. 17: 176–180). El contenido de cada una de las solicitudes y referencias anteriores se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0257] Otra modificación de los anticuerpos en el presente documento que se contempla en la descripción es la pegilación. Se puede pegilar un anticuerpo, por ejemplo, para aumentar la vida media biológica (p. ej., sérica) del anticuerpo. Para pegilar un anticuerpo, el anticuerpo, o fragmento del mismo, se hace reaccionar típicamente con polietilenglicol (PEG), tal como un éster reactivo o un derivado de aldehído de PEG, en condiciones en las que uno o más grupos PEG se unen al anticuerpo o fragmento de anticuerpo. La pegilación se puede llevar a cabo mediante una reacción de acilación o una reacción de alquilación con una molécula de PEG reactiva (o un polímero reactivo análogo soluble en agua). Como se usa en el presente documento, el término "polietilenglicol" pretende abarcar cualquiera de las formas de PEG que se han usado para derivar otras proteínas, tal como mono (C1–C10) alcoxi– o ariloxi–polietilenglicol o polietilenglicol–maleimida. En ciertas modalidades, el anticuerpo por pegilar es un anticuerpo aglicosilado. Los métodos para pegilar proteínas son conocidos en la técnica y pueden aplicarse a los anticuerpos de la descripción. Ver, por ejemplo, EP0154316 y EP0401384, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0258] Otra modificación de los anticuerpos que se contempla en la divulgación es un conjugado o una fusión de proteína de por lo menos la región de unión a antígeno del anticuerpo de la divulgación, con proteína sérica, tal como albúmina sérica humana o un fragmento de la misma, para aumentar vida media de la molécula resultante. Tal enfoque se describe, por ejemplo, en el documento EP0322094, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0259] Otra posibilidad es una fusión de por lo menos la región de unión a antígeno del anticuerpo de la divulgación, con proteínas capaces de unirse a proteínas séricas, tales como la albúmina sérica humana para aumentar la vida media de la molécula resultante.

Tal enfoque se describe, por ejemplo, en el documento EP0486525, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito.

Moléculas de ácido nucleico que codifican anticuerpos de la descripción.

[0260] Otro aspecto de la divulgación se refiere a moléculas de ácido nucleico que codifican los anticuerpos de la divulgación. El término "ácido nucleico" se usa aquí de manera indistinta con el término "polinucleótido", y se refiere a desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos y polímeros de los mismos en forma monocatenaria o bicatenaria. El término abarca ácidos nucleicos que contienen análogos de nucleótidos conocidos o residuos o enlaces de espinazo modificados, que son sintéticos, de origen natural y de origen no natural, que tienen propiedades de unión similares al ácido nucleico de referencia y que se metabolizan de manera similar a los nucleótidos de referencia. Los ejemplos de dichos análogos incluyen, sin limitación, fosforotioatos, fosforamidatos, metil fosfonatos, quiral–metil fosfonatos, 2–O–metil ribonucleótidos, péptido–ácidos nucleicos (PNA). En algunas modalidades, el ácido nucleico puede ser un ARNm.

[0261] A menos que se indique lo contrario, una secuencia de ácido nucleico particular también abarca implícitamente sus variantes conservadoramente modificadas (por ejemplo, sustituciones de codones degenerados) y secuencias complementarias, así como la secuencia indicada explícitamente. De manera específica, las sustituciones de codones degenerados se pueden lograr mediante la generación de secuencias en las que la tercera posición de uno o más codones seleccionados (o todos) se sustituye con residuos de bases mixtas y/o desoxiinosina (ver: Batzer et al., Nucleic Acids Res 1991; 25 (19): 5081; Ohtsuka et al., J Biol Chem 1985; 260 (5): 2605–8; Rossolini et al., Mol Cell Probes 1994; 8 (2): 91–8; el contenido de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito).

[0262] En el presente documento se proporcionan ejemplos de secuencias de nucleótidos de cadena pesada y ligera de longitud completa de anticuerpos anti–NPR1. En algunas modalidades, las moléculas de ácido nucleico son una o más de las identificadas en la Tabla 2, por ejemplo, aquellas que codifican un anticuerpo anti–NPR1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas otras modalidades, las moléculas de ácido nucleico descriptas en el presente documento comprenden secuencias de nucleótidos que son sustancialmente idénticas (por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) a las secuencias de nucleótidos identificadas en la Tabla 2. Cuando se expresan a partir de vectores de expresión apropiados, los

polipéptidos codificados por estos polinucleótidos son capaces de unirse a una proteína NPR1 (por ejemplo, NPR1 humano).

[0263] También se proporcionan en el presente documento polinucleótidos que codifican por lo menos una región CDR, y habitualmente las tres regiones CDR, de la cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo anti–NPR1 o fragmento de unión a antígeno de la divulgación. Además se proporcionan en el presente documento polinucleótidos que codifican toda o sustancialmente toda la secuencia de la región variable de la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo anti–NPR1 ejemplar o fragmento de unión a antígeno de la descripción. Debido a la degeneración del código genético, una diversidad de secuencias de ácido nucleico codificarán cada una de las secuencias de aminoácidos de inmunoglobulina.

[0264] En algunas modalidades, las moléculas de ácido nucleico descriptas en el presente documento codifican tanto una región variable como una región constante de un anticuerpo. En algunas modalidades, las moléculas de ácido nucleico descriptas en el presente documento comprenden nucleótidos que codifican una secuencia de cadena pesada de longitud completa que es sustancialmente idéntica (por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) a la secuencia de la cadena pesada de uno de los anticuerpos descriptos en el presente documento, incluidos los de la Tabla 2. En algunas modalidades, las moléculas de ácido nucleico descriptas en el presente documento comprenden nucleótidos que codifican una secuencia de cadena ligera de longitud completa que es sustancialmente idéntica (por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) a la secuencia de la cadena ligera de uno de los anticuerpos descriptos en el presente documento, incluidos los de la Tabla 2.

[0265] Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en células enteras, en un lisado celular, o pueden ser ácidos nucleicos en una forma parcialmente purificada o sustancialmente pura. Un ácido nucleico se "aísla" o "se vuelve sustancialmente puro" cuando se purifica de otros componentes celulares u otros contaminantes, por ejemplo, otros ácidos nucleicos o proteínas celulares, mediante técnicas estándares, que incluyen el tratamiento alcalino/SDS, bandas de CsCl, cromatografía en columna, electroforesis en gel de agarosa y otros bien conocidos en la técnica. Ver F. Ausubel, et al., Ed. 1987 Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing y Wiley Interscience, Nueva York, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito. Un ácido

nucleico de la descripción puede ser, por ejemplo, ADN o ARN y puede contener o no secuencias intrónicas. En una modalidad, el ácido nucleico es una molécula de ADNc. El ácido nucleico puede estar presente en un vector tal como un vector de presentación en fagos, o en un vector plasmídico recombinante.

[0266] Los ácidos nucleicos de la descripción se pueden obtener usando técnicas estándares de biología molecular. Para los anticuerpos expresados por hibridomas (p. ej., hibridomas preparados a partir de ratones transgénicos que portan genes de inmunoglobulina humana como se describe más adelante en el presente documento), los ADNc que codifican las cadenas ligera y pesada del anticuerpo producido por el hibridoma se pueden obtener mediante amplificación por PCR estándar o técnicas de clonación de ADNc. Para los anticuerpos obtenidos de una genoteca de genes de inmunoglobulina (por ejemplo, utilizando técnicas de presentación en fagos), el ácido nucleico que codifica el anticuerpo puede recuperarse de diversos clones de fagos que son miembros de la genoteca.

[0267] Las secuencias de polinucleótidos se pueden producir por síntesis de ADN de fase sólida *de novo* o por mutagénesis por PCR de una secuencia existente (por ejemplo, secuencias como se describe en este documento, por ejemplo, en la Tabla 2). La síntesis química directa de ácidos nucleicos se puede lograr mediante métodos conocidos en la técnica, tales como el método de fosfotriéster de Narang et al., 1979, Meth. Enzymol 68:90; el método de fosfodiéster de Brown et al., Meth. Enzymol 68: 109, 1979; el método de dietilfosforamidita de Beaucage et al., Tetra. Lett., 22: 1859, 1981; y el método de soporte sólido de la Patente de EE.UU. Nro. 4.458.066 (los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito). La introducción de mutaciones en una secuencia de polinucleótidos por PCR se puede realizar como se describe en, por ejemplo, PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H. A. Erlich (Ed.), Freeman Press, NY, N.Y., 1992; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Innis *et al.* (Ed.), Academic Press, San Diego, Calif, 1990; Mattila *et al.*, Nucleic Acids Res. 19:967, 1991; y Eckert et al., PCR Methods and Applications 1:17, 1991.

[0268] Una vez que se obtienen los fragmentos de ADN que codifican los segmentos VH y VL, estos fragmentos de ADN pueden manipularse adicionalmente mediante técnicas estándares de ADN recombinante, por ejemplo, para convertir los genes de la región variable en genes de cadena de anticuerpo de longitud completa, en genes de fragmentos

Fab o en un gen de scFv. En estas manipulaciones, un fragmento de ADN que codifica VL o VH se une operativamente a otra molécula de ADN, o a un fragmento que codifica otra proteína, tal como una región constante de anticuerpo o un conector flexible. El término "unido operativamente", como se usa en este contexto, pretende significar que los dos fragmentos de ADN están unidos de manera funcional, por ejemplo, de modo que las secuencias de aminoácidos codificadas por los dos fragmentos de ADN permanecen dentro del marco, o de modo tal que la proteína se expresa bajo el control de un promotor deseado.

[0269] El ADN aislado que codifica la región VH puede convertirse en un gen de cadena pesada de longitud completa uniendo operativamente el ADN que codifica VH a otra molécula de ADN que codifica regiones constantes de cadena pesada (CH1, CH2 y CH3). Las secuencias de los genes de la región constante de la cadena pesada humana son conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Kabat, E. A., et al., 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91–3242, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito), y los fragmentos de ADN que abarcan estas regiones se pueden obtener mediante amplificación por PCR estándar. La región constante de la cadena pesada puede ser una región constante de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM o IgD. En algunas modalidades, la región constante de la cadena pesada es un isotipo IgG1. Para un gen de cadena pesada del fragmento Fab, el ADN que codifica VH puede unirse operativamente a otra molécula de ADN que codifica solo la región constante CH1 de la cadena pesada.

[0270] El ADN aislado que codifica la región VL puede convertirse en un gen de cadena ligera de longitud completa (así como en un gen de cadena ligera Fab) uniendo operativamente el ADN que codifica VL a otra molécula de ADN que codifica la región constante de la cadena ligera, CL. Las secuencias de los genes de la región constante de la cadena ligera humana se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Kabat, EA, et al., 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91–3242, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito), y los fragmentos de ADN que abarcan estas regiones pueden obtenerse mediante amplificación por PCR estándar. La región constante de la cadena ligera puede ser una región constante kappa o lambda.

[0271] Para crear un gen scFv, los fragmentos de ADN que codifican VH y VL se unen operativamente a otro fragmento que codifica un conector flexible, de modo que las secuencias VH y VL se pueden expresar como una proteína de cadena única contigua, con las regiones VL y VH unidas por el conector flexible (véase, por ejemplo, Bird et al., 1988 Science 242: 423–426; Huston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879–5883; McCafferty et al., 1990 Nature 348: 552–554; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito).

Vectores.

[0272] Se pueden emplear diversos vectores de expresión para expresar los polinucleótidos que codifican el anticuerpo de la divulgación o el fragmento de unión a antígeno del mismo. Tanto los vectores de expresión virales como los no virales pueden usarse para producir los anticuerpos en una célula huésped de mamífero. Los vectores y sistemas no virales incluyen plásmidos, vectores episomales, típicamente con un casete de expresión para expresar una proteína o ARN, y cromosomas artificiales humanos (véase, por ejemplo, Harrington et al., Nat Genet. 15: 345, 1997, cuyos contenidos son incorporado aquí como referencia para este propósito). Por ejemplo, los vectores no virales útiles para la expresión de los polinucleótidos y polipéptidos del anticuerpo multiespecífico de la divulgación o dominios del mismo en células de mamíferos (p. ej., humanas) incluyen pThioHes A, B y C, pcDNA3.1/His, pEBVHes A, B y C (Invitrogen, San Diego, California), vectores MPS V y muchos otros vectores conocidos en la técnica para expresar otras proteínas. Los vectores virales útiles incluyen vectores sobre la base de retrovirus, adenovirus, virus adenoasociados, virus de herpes, vectores sobre la base de SV40, virus del papiloma, virus HBP Epstein Barr, vectores del virus de la vacuna y virus Semliki Forest (SFV). Ver, Brent et al., Supra; Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49: 807, 1995; y Rosenfeld et al., Cell 68: 143, 1992, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0273] La elección del vector de expresión depende de las células huéspedes previstas en las que se va a expresar el vector. Los vectores de expresión para células huésped de mamífero pueden incluir secuencias de control de expresión, tales como un origen de replicación, un promotor y un mejorador (véase, por ejemplo, Queen, et al., Immunol. Rev. 89: 49–68, 1986, los contenidos de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito), y los sitios de información de procesamiento necesarios, tales como sitios de unión a ribosomas, sitios de empalme de ARN, sitios de poliadenilación y secuencias

terminadoras de la transcripción. Estos vectores de expresión generalmente contienen promotores derivados de genes de mamíferos o de virus de mamíferos. Los promotores adecuados pueden ser constitutivos, específicos del tipo de célula, específicos del estadio y/o modulables o regulables. Los promotores útiles incluyen, entre otros, el promotor de metalotioneína, el promotor tardío principal de adenovirus constitutivo, el promotor MMTV inducible por dexametasona, el promotor SV40, el promotor MRP poIII, el promotor constitutivo MPS V, el promotor CMV inducible por tetraciclina (tal como el promotor CMV humano inmediato temprano), el promotor constitutivo de CMV y combinaciones conocidas de promotor–mejorador.

[0274] Los cultivos de organismos transformados pueden expandirse en condiciones no inductoras, sin sesgamiento de la población para secuencias codificadoras cuyos productos de expresión son mejor tolerados por las células huéspedes. Además de los promotores, también se pueden requerir o desear otros elementos reguladores para la expresión eficiente del anticuerpo de la divulgación o fragmentos del mismo. Estos elementos típicamente incluyen un codón de iniciación ATG y un sitio de unión al ribosoma adyacente u otras secuencias. Además, la eficacia de la expresión puede mejorarse mediante la inclusión de mejoradores apropiados para el sistema celular en uso (véase, por ejemplo, Scharf et al., Results Probl. Cell Differ. 20: 125, 1994; y Bittner et al., Meth. Enzymol., 153: 516, 1987; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito). Por ejemplo, el mejorador SV40 o el mejorador CMV pueden usarse para aumentar la expresión en células huéspedes de mamífero.

[0275] En consecuencia, la divulgación proporciona un vector de clonación o expresión que comprende una o más de las secuencias de ácido nucleico de los anticuerpos mostrados en la Tabla 2. Además, la divulgación proporciona un vector de clonación o expresión que comprende un ácido nucleico que codifica una o más de las secuencias de nucleótidos que se muestran en la Tabla 2.

Células huéspedes.

[0276] Para la expresión de las cadenas ligera y pesada, el vector de expresión o los vectores de expresión que codifican las cadenas pesada y ligera pueden transferirse a una célula huésped mediante técnicas estándares.

[0277] Los métodos para introducir vectores de expresión que contienen las secuencias de polinucleótidos de interés varían de acuerdo con el tipo de huésped celular. Por ejemplo, la transfección con cloruro de calcio se utiliza comúnmente para las células

procariotas, mientras que el tratamiento con fosfato de calcio o la electroporación se pueden usar para otros huéspedes celulares (ver generalmente Sambrook, et al., *supra*, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito). Otros métodos incluyen, por ejemplo, electroporación, tratamiento con fosfato de calcio, transformación mediada por liposomas, inyección y microinyección, métodos balísticos, virosomas, inmunoliposomas, conjugados de ácido policationucleico, ADN desnudo, viriones artificiales, fusión a la proteína estructural VP22 del virus del herpes (Elliot y O 'Hare, Cell 88: 223, 1997, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito), captación de ADN mejorada por agente y transducción *ex vivo*.

[0278] Es teóricamente posible expresar los anticuerpos de la divulgación en células huéspedes o bien procariotas o eucariotas. Se discute la expresión de anticuerpos en células eucariotas, en particular, células huéspedes de mamíferos, porque tales células eucariotas, y en particular células de mamíferos, son más propensas que las células procariotas a ensamblar y secretar un anticuerpo inmunológicamente activo y plegado adecuadamente. Se ha informado que la expresión procariota de genes de anticuerpos es ineficaz para la producción de altos rendimientos de anticuerpos activos (Boss, M. A. y Wood, C. R., 1985 Immunology Today 6: 12–13, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito)

[0279] Para la producción a largo plazo, de alto rendimiento, de proteínas recombinantes, a menudo se deseará una expresión estable. Por ejemplo, las líneas celulares que expresan establemente los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la divulgación pueden prepararse usando vectores de expresión de la divulgación que contienen orígenes virales de replicación o elementos de expresión endógenos y un gen marcador seleccionable. Después de la introducción del vector, se puede permitir que las células crezcan durante 1–2 días en un medio enriquecido antes de cambiar a medio selectivo. El propósito del marcador seleccionable es conferir resistencia a la selección, y su presencia permite el crecimiento de células que expresan con éxito las secuencias introducidas, en medios selectivos. Las células resistentes y transfectadas en forma estable pueden proliferar utilizando técnicas de cultivo de tejidos apropiadas para el tipo de célula. La presente divulgación proporciona así un método para producir los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la divulgación, en donde dicho método comprende la etapa de cultivar una célula huésped que comprende un ácido nucleico que codifica los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno.

[0280] En algunas modalidades, las células huéspedes de mamífero se usan para expresar y producir los anticuerpos anti–NPR1 o fragmentos de unión a antígeno de la presente descripción. Por ejemplo, pueden ser una línea celular de hibridoma que expresa genes de inmunoglobulina endógenos o una línea celular de mamífero que alberga un vector de expresión exógeno. Estas incluyen cualquier célula animal o humana normal mortal o normal o anormal inmortal. Por ejemplo, se han desarrollado varias líneas celulares huéspedes adecuadas capaces de secretar inmunoglobulinas intactas, incluidas las líneas celulares CHO, diversas líneas celulares COS, células HeLa, líneas celulares de mieloma, células B transformadas e hibridomas. Las células huéspedes ejemplares incluyen, sin limitación, células de ovario de hámster chino (CHO), células de riñón embrionario humano (HEK) (por ejemplo, HEK293, HEK293T, HEK293F), células de riñón de mono (COS) (por ejemplo, COS–1, COS–7 ), células de riñón de hámster cría (BHK) (por ejemplo, BHK–21), células de riñón de mono verde africano (por ejemplo, BSC–1), células HeLa, células de carcinoma hepatocelular humano (por ejemplo, Hep G2), células de mieloma (por ejemplo, NS0, 653, SP2/0), células de linfoma, células de ovocitos y células de un animal transgénico (por ejemplo, células epiteliales mamarias), o cualquier célula derivada, inmortalizada o transformada a partir de las mismas. En particular, para el uso con células de mieloma NS0, otro sistema de expresión es el sistema de expresión génica GS mostrado en WO87/04462, WO89/01036 y EP0338841, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito. Cuando los vectores de expresión recombinantes que codifican el ácido nucleico del anticuerpo se introducen en células huéspedes de mamífero, los anticuerpos se producen cultivando las células huéspedes durante un período de tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células huéspedes o la secreción del anticuerpo en el medio de cultivo en el que crecen las células huéspedes. Los anticuerpos pueden recuperarse del medio de cultivo utilizando métodos estándares de purificación de proteínas. Dichos anticuerpos purificados de la divulgación pueden usarse para cualquier propósito, incluidos, sin limitación, los métodos y usos descriptos en este documento, y/o como parte de una composición farmacéutica como se describe en este documento.

[0281] En una alternativa adicional, la célula huésped puede ser una levadura o un hongo filamentoso diseñado para un patrón de glicosilación de tipo mamífero, y capaz de producir anticuerpos que carecen de fucosa como patrón de glicosilación (véase, por

ejemplo, EP1297172, cuyos contenidos son incorporado aquí como referencia para este propósito).

[0282] En consecuencia, la divulgación proporciona una célula huésped que comprende uno o más de los vectores o secuencias de ácido nucleico de la divulgación que se describen anteriormente.

Generación de anticuerpos monoclonales de la divulgación.

[0283] Los anticuerpos monoclonales (mAb) se pueden producir mediante una diversidad de técnicas, incluida la metodología convencional de anticuerpos monoclonales, por ejemplo, la técnica de hibridación de células somáticas de Kohler y Milstein, 1975 Nature 256: 495, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia para este propósito. Se pueden emplear muchas técnicas para producir anticuerpos monoclonales, por ejemplo, transformación viral u oncogénica de linfocitos B.

[0284] Los hibridomas se pueden preparar usando, por ejemplo, el sistema murino. Los protocolos de inmunización y el aislamiento de esplenocitos inmunizados para fusión pueden realizarse de acuerdo con cualquier procedimiento apropiado. Los anticuerpos quiméricos o humanizados pueden prepararse sobre la base de la secuencia de un anticuerpo monoclonal murino preparado como se describe en el presente documento. El ADN que codifica las inmunoglobulinas de cadenas pesada y ligera puede obtenerse del hibridoma murino de interés y manipularse para contener secuencias de inmunoglobulina no murinas (p. ej., humanas) utilizando técnicas estándares de biología molecular. Por ejemplo, para crear un anticuerpo quimérico, las regiones variables murinas pueden unirse a regiones constantes humanas usando cualquier método conocido (véase, por ejemplo, el documento US 4.816.567, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito). A fin de crear un anticuerpo humanizado, las regiones de CDR murinas pueden insertarse en un marco humano usando cualquier método conocido. Véanse, por ejemplo, US5225539, y las Patentes Estadounidenses Nros. 5530101; 5585089; 5693762 y 6180370, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito.

[0285] Los anticuerpos monoclonales humanos también pueden generarse usando ratones transgénicos o transcromosómicos que portan partes del sistema inmunitario humano en lugar del sistema de ratón. Estos ratones transgénicos y transcromosómicos incluyen ratones a los que se hace referencia en este documento como ratones HuMAb®

y KM, respectivamente, y se denominan colectivamente en este documento como "ratones Ig humanos".

[0286] El ratón HuMAb® (Medarex, Inc.) contiene miniloci (minilugares) del gen de inmunoglobulina humana que codifican secuencias de inmunoglobulina de cadena pesada (μ y γ) y ligera κ humanas no reorganizadas, junto con mutaciones dirigidas que inactivan los loci de cadena μ y κ endógenos (véase, por ejemplo, Lonberg, et al., 1994 Nature 368 (6474): 856–859, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito). En consecuencia, los ratones exhiben una expresión reducida de IgM de ratón o κ, y en respuesta a la inmunización, los transgenes de cadenas pesada y ligera humanos introducidos cambian de clase y son sometidos a la mutación somática para generar monoclonal IgGκ humana de alta afinidad (Lonberg, N. et al., 1994 supra; revisado en Lonberg, N., 1994 Handbook of Experimental Pharmacology 113: 49–101; Lonberg, N. y Huszar, D., 1995 Intern. Rev. Immunol.13: 65–93, y Harding, F. y Lonberg , N., 1995 Ann. NY Acad. Sci. 764: 536–546; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito). La preparación y el uso de ratones HuMAb mice®, y las modificaciones genómicas portadas por estos ratones, se describen adicionalmente en Taylor, L. *et al*., 1992 Nucleic Acids Research 20:6287–6295; Chen, J. *et al*., 1993 International Immunology 5: 647–656; Tuaillon *et al*., 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:3720–3724; Choi *et al*., 1993 Nature Genetics 4:117–123; Chen, J. *et al*., 1993 EMBO J. 12: 821–830; Tuaillon *et al*., 1994 J. Immunol. 152:2912–2920; Taylor, L. *et al*., 1994 International Immunology 579–591; y Fishwild, D. *et al*., 1996 Nature Biotechnology 14: 845–851, los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan como referencia para este propósito. Ver, además, Patentes de los Estados Unidos Nros. 5.545.806; 5.569.825; 5.625.126; 5.633.425; 5.789.650; 5.877.397; 5.661.016; 5.814.318; 5.874.299; y 5.770.429; US 5.545.807; WO92/103918, WO93/12227, WO94/25585, WO97/113852, WO98/24884 y WO99/45962; y WO01/14424; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito.

[0287] En otra modalidad, los anticuerpos humanos pueden generarse usando un ratón que porta secuencias de inmunoglobulina humana en transgenes y transcomosomas, tal como un ratón que lleva un transgén de cadena pesada humana y un transcromosoma de cadena ligera humana. Dichos ratones, denominados en el presente documento "ratones KM", se describen en detalle en el documento WO02/43478, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia para este propósito.

[0288] Aún más, en la técnica están disponibles sistemas alternativos de animales transgénicos que expresan genes de inmunoglobulina humana y que pueden usarse para generar anticuerpos de la descripción. Por ejemplo, se puede usar un sistema transgénico alternativo denominado Xenomouse (Abgenix, Inc.). Dichos ratones se describen, por ejemplo, en las Patentes Estadounidenses Números 5.939.598; 6.075.181; 6.114.598; 6.150.584 y 6.162.963, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia para este propósito.

[0289] Además, los sistemas de animales transcromosómicos alternativos que expresan genes de inmunoglobulina humana están disponibles en la técnica, y pueden usarse para generar anticuerpos de la descripción. Por ejemplo, pueden usarse ratones que llevan tanto un transcromosoma de cadena pesada humana como un trancromosoma de cadena ligera humana, denominados "ratones TC"; tales ratones se describen en Tomizuka et al., 2000 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 722–727, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito. Además, las vacas que portan transcromosomas de cadenas pesada y ligera humanas se han descripto en la técnica (Kuroiwa et al., 2002 Nature Biotechnology 20: 889–894, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito), y se pueden usarse para generar anticuerpos de la divulgación.

[0290] Los anticuerpos monoclonales humanos de la descripción también se pueden preparar usando métodos de presentación en fagos para cribar genotecas de genes de inmunoglobulina humana. Tales métodos de presentación de fagos para aislar anticuerpos humanos se establecen en la técnica o se describen en los ejemplos a continuación. Ver, por ejemplo: Patentes de EE. UU. 5.223.409; 5.403.484; y 5.571.698; Patentes de Estados Unidos 5.427.908 y 5.580.717; Patentes de Estados Unidos Nros. 5.969.108 y 6.172.197; y Patentes de Estados Unidos Nros. 5.885.793; 6.521.404; 6.544.731; 6.555.313; 6.582.915 y 6.593.081, cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia para este propósito.

[0291] Los anticuerpos humanos o los fragmentos de unión a antígeno de la descripción también se pueden preparar usando ratones SCID en los que se han reconstituido células inmunitarias humanas de modo que se pueda generar una respuesta de anticuerpos humanos luego de la inmunización. Dichos ratones se describen, por ejemplo, en las Patentes Estadounidenses Números 5.476.996 y 5.698.767, cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia para este propósito.

[0292] Los anticuerpos de la divulgación pueden prepararse por cualquiera de los métodos descriptos en este documento.

Generación de hibridomas que producen anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la divulgación.

[0293] A fin de generar hibridomas que producen los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la descripción, esplenocitos y/o células de ganglios linfáticos de ratones inmunizados pueden aislarse y fusionarse con una línea celular inmortalizada apropiada, tal como una línea celular de mieloma de ratón. Los hibridomas resultantes pueden cribarse para detectar para la producción de anticuerpos específicos de antígeno. Por ejemplo, las suspensiones de células individuales de linfocitos esplénicos de ratones inmunizados pueden fusionarse a un sexto de la cantidad de células de mieloma de ratón no secretoras P3X63–Ag8.653 (ATCC, CRL 1580) con PEG al 50%. Las células se colocan en placas a aproximadamente 2 x 145 en placas de microvaloración de fondo plano, seguido de una incubación de dos semanas en medio selectivo que contiene 20% de suero clonal fetal, 18% de medios acondicionados "653", 5% de origen (IGEN), L–glutamina 4 mM, piruvato de sodio 1 mM, HEPES 5 mM, 2–mercaptoetanol 0,055 mM, penicilina 50 unidades/mL, estreptomicina 50 mg/mL, gentamicina 50 mg/mL y 1X HAT (Sigma; el HAT se agrega 24 horas después de la fusión). Después de aproximadamente dos semanas, las células pueden cultivarse en un medio en el que el HAT se reemplaza con HT. Los pocillos individuales pueden cribarse luego mediante ELISA para detectar anticuerpos monoclonales IgM e IgG humanos. Una vez que se produce un crecimiento extenso de hibridoma, el medio puede observarse generalmente después de 10–14 días. Los hibridomas secretores de anticuerpos pueden ser reemplacados, cribados nuevamente, y si aún son positivos para IgG humana, los anticuerpos monoclonales pueden subclonarse por lo menos dos veces limitando la dilución. Los subclones estables se pueden cultivar *in vitro* para generar pequeñas cantidades de anticuerpo en medio de cultivo de tejidos para la caracterización.

[0294] Para purificar anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, se pueden cultivar hibridomas seleccionados en matraces giratorios de dos litros para la purificación de anticuerpos. Los sobrenadantes se pueden filtrar y concentrar antes de la cromatografía de afinidad con proteína A–sepharose (Pharmacia, Piscataway, N. J.). La IgG eluida puede verificarse mediante electroforesis en gel y cromatografía líquida de alto rendimiento para garantizar la pureza. La solución tampón se puede intercambiar con

PBS, y la concentración se puede determinar por $OD_{280}$ usando un coeficiente de extinción de 1,43. Los anticuerpos o los fragmentos de unión a antígeno pueden dividirse en alícuotas y almacenarse a –80ºC.

[0295] Los hibridomas que producen los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la descripción pueden producirse, por ejemplo, usando los métodos descriptos en este documento.

Generación de transfectomas que producen anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la divulgación.

[0296] Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la descripción también se pueden producir en un transfectoma de células huéspedes usando, por ejemplo, una combinación de técnicas de ADN recombinante adecuadas y métodos de transfección génica (por ejemplo, Morrison, S. (1985) Science 229: 1202, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito).

[0297] Por ejemplo, para expresar los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, pueden obtenerse ADN que codifican cadenas ligeras y pesadas de longitud parcial o completa mediante técnicas estándares de biología molecular (por ejemplo, amplificación por PCR o clonación de ADNc usando un hibridoma que expresa el anticuerpo de interés), y los ADN pueden insertarse en vectores de expresión de modo que los genes estén unidos operativamente a secuencias de control transcripcional y de traducción. En este contexto, el término "unido operativamente" tiene la intención de significar que un gen de anticuerpo está ligado a un vector de tal manera que las secuencias de control transcripcional y traduccional dentro del vector cumplen su función prevista de regular la transcripción y traducción del gen de anticuerpo. El vector de expresión y las secuencias de control de expresión se eligen para que sean compatibles con la célula huésped de expresión utilizada. El gen de la cadena ligera del anticuerpo y el gen de la cadena pesada del anticuerpo pueden insertarse en un vector separado, o ambos genes pueden insertarse en el mismo vector de expresión. Los genes de anticuerpos se insertan en el vector de expresión mediante métodos estándares (por ejemplo, ligadura de sitios de restricción complementarios en el fragmento de gen de anticuerpo y vector, o ligadura de extremo romo, si no hay sitios de restricción). Las regiones variables de cadenas ligera y pesada de los anticuerpos descriptos en el presente documento pueden usarse para crear genes de anticuerpos de longitud completa de cualquier isotipo de anticuerpo, insertándolos en vectores de expresión que

ya codifican regiones constantes de cadena ligera y constantes de cadena pesada del isotipo deseado, de modo que el segmento $V_H$ esté operativamente unido al segmento o segmentos CH dentro del vector, y el segmento $V_L$ esté operativamente unido al segmento CL dentro del vector. Adicional o alternativamente, el vector de expresión recombinante puede codificar un péptido señal que facilita la secreción de la cadena de anticuerpo desde una célula huésped. El gen de cadena de anticuerpo puede clonarse en el vector, de modo que el péptido señal esté unido en marco al extremo amino del gen de cadena de anticuerpo. El péptido señal puede ser un péptido señal de inmunoglobulina o un péptido señal heterólogo (es decir, un péptido señal de una proteína no inmunoglobulina).

[0298] Además de los genes de cadena de anticuerpo, los vectores de expresión recombinantes de la divulgación llevan secuencias reguladoras que controlan la expresión de los genes de cadena de anticuerpo en una célula huésped. El término "secuencia reguladora" pretende incluir promotores, mejoradores y otros elementos de control de la expresión (por ejemplo, señales de poliadenilación) que controlan la transcripción o traducción de los genes de cadena de anticuerpo. Dichas secuencias reguladoras se describen, por ejemplo, en Goeddel (Gene Expression Technology; Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA 1990, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito). Los expertos en la técnica apreciarán que el diseño del vector de expresión, incluida la selección de secuencias reguladoras, puede depender de factores tales como la elección de la célula huésped por transformar, el nivel de expresión de proteína deseado, etc. Las secuencias reguladoras para la expresión de células huéspedes de mamíferos incluyen elementos virales que dirigen altos niveles de expresión de proteína en células de mamíferos, tales como promotores y/o mejoradores derivados del citomegalovirus (CMV), Virus Simio 40 (SV40), adenovirus (por ejemplo, el promotor tardío mayor de adenovirus (AdMLP)) y polioma. Alternativamente, pueden usarse secuencias reguladoras no virales, tales como el promotor de ubiquitina o el promotor de P–globina; aún más, los elementos reguladores compuestos de secuencias de diferentes fuentes, como el sistema de promotor SRa, que contiene secuencias del promotor temprano SV40 y la repetición terminal larga del virus de la leucemia de células T humanas tipo 1 (Takebe, Y. et al., 1988 Mol. Cell. Biol. 8: 466–472, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este fin).

[0299] Además de los genes de cadena de anticuerpo y las secuencias reguladoras, los vectores de expresión recombinantes de la divulgación pueden llevar secuencias adicionales, tales como secuencias que regulan la replicación del vector en las células huéspedes (por ejemplo, orígenes de replicación) y genes marcadores seleccionables. El gen marcador seleccionable facilita la selección de células huéspedes en las que se ha introducido el vector (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nros. 4.399.216, 4.634.665 y 5.179.017, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito). Por ejemplo, típicamente el gen marcador seleccionable confiere resistencia a fármacos, tales como G418, higromicina o metotrexato, en una célula huésped en la que se ha introducido el vector. Los genes marcadores seleccionables incluyen el gen de la dihidrofolato reductasa (DHFR) (para usar en células huéspedes de dhfr con selección/amplificación de metotrexato) y el gen neo (para la selección de G418).

[0300] Para la expresión de las cadenas ligera y pesada, los vectores de expresión que codifican las cadenas pesada y ligera se transfectan o se transfectan en una célula huésped mediante técnicas estándares. Las diversas formas del término "transfección" pretenden abarcar una amplia diversidad de técnicas comúnmente utilizadas para la introducción de ADN exógeno en una célula huésped procariota o eucariota, por ejemplo, electroporación, precipitación con fosfato de calcio, transfección con DEAE (dietiletanolamina)–dextrano y similares. Teóricamente es posible expresar los anticuerpos de la divulgación en células huéspedes procariotas o eucariotas. Se discute la expresión de anticuerpos en células eucariotas, en particular células huéspedes de mamíferos, ya que tales células eucariotas, y en particular, células de mamíferos, son más propensas que las células procariotas a ensamblar y secretar un anticuerpo inmunológicamente activo y plegado adecuadamente. Se ha informado que la expresión procariota de genes de anticuerpos es ineficaz para la producción de altos rendimientos de anticuerpo activo (Boss, M. A. y Wood, C. R., 1985 Immunology Today 6: 12–13, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito).

[0301] Las células huéspedes de mamífero para expresar los anticuerpos de la descripción se describen en otra parte de la presente memoria. Cuando los vectores de expresión recombinantes que codifican genes de anticuerpos se introducen en células huéspedes de mamífero, los anticuerpos se producen cultivando las células huéspedes durante un período de tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células huéspedes, o la secreción del anticuerpo en el medio de cultivo en que crecen las

células huéspedes. Los anticuerpos pueden recuperarse del medio de cultivo utilizando métodos estándares de purificación de proteínas. En consecuencia, la divulgación proporciona un proceso para la producción de un anticuerpo anti–NPR1 de la divulgación, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende cultivar una célula huésped de la divulgación y aislar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.

USOS Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO.

Métodos de tratamiento.

[0302] En el presente documento se proporcionan métodos para tratar una enfermedad asociada con la pérdida de la función de NPR1, usando los anticuerpos anti–NPR1 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos descriptos en el presente documento (por ejemplo, un anticuerpo o grupo de anticuerpos como se define en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 4). En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede seleccionarse de WW01_LALA, WW03_LALA, WW05_LALA, WW06_LALA, XX01_LALA, XX01_DAPA, XX01_N30S_DAPA, XX03_LALA, XX04_LALA, XX06_LALA, XX06_DAPA, XX07_LALA, XX08_LALA, XX08_DAPA, XX08_N30S_DAPA, XX08_N30Q_DAPA, XX09_LALA, XX11_LALA, XX12_LALA, XX13_LALA, XX14_LALA, XX15_LALA, XX15_DAPA, XX16_LALA, XX16_DAPA, XX17_LALA, XX17_DAPA, XX18_LALA, XX18_DAPA, XX19_LALA, XX19_DAPA, XX20_LALA, XX20_DAPA, YY01_LALA, YY02_LALA, YY03_LALA, YY04_LALA, YY05_LALA, YY06_LALA, YY07_LALA, ZZ05_LALA, ZZ12_LALA, ZZ13_LALA, ZZ14_LALA, ZZ15_LALA, ZZ16_LALA, y ZZ17_LALA.

[0303] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede ser seleccionado de WW01_LALA, WW03_LALA, XX01_LALA, XX01_DAPA, XX01_N30S_DAPA, XX03_LALA, XX04_LALA, XX06_LALA, XX06_DAPA, XX07_LALA, XX08_LALA, XX08_DAPA, XX08_N30S_DAPA, XX08_N30Q_DAPA, XX09_LALA, XX11_LALA, XX12_LALA, XX13_LALA, XX14_LALA, XX15_LALA, XX15_DAPA, XX16_LALA, XX16_DAPA, XX17_LALA, XX17_DAPA, XX18_LALA, XX18_DAPA, XX19_LALA, XX19_DAPA, XX20_LALA, XX20_DAPA, YY01_LALA, YY03_LALA, YY04_LALA, ZZ12_LALA, y ZZ13_LALA. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede ser seleccionado de WW05_LALA, WW06_LALA, YY05_LALA, YY06_LALA, YY07_LALA, ZZ05_LALA, ZZ14_LALA, y ZZ16_LALA. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del

mismo puede ser XX16_DAPA. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede ser XX16_LALA.

[0304] En algunas modalidades, la enfermedad asociada con la pérdida de función de NPR1 es un trastorno cardiovascular. En algunas modalidades, el trastorno cardiovascular se selecciona de: hipertensión, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias (CAD), enfermedad cardíaca isquémica (IHD), estenosis mitral y regurgitación, angina, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, disritmia cardíaca, fibrilación auricular (AF), aparición nueva de fibrilación auricular, fibrilación auricular recurrente, fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización plaquetaria e infarto de miocardio (MI). En algunas modalidades, la enfermedad asociada con la pérdida de función de NPR1 es insuficiencia cardíaca, miocardiopatía hipertrófica (HCM), hipertensión, preeclampsia, asma, glaucoma o síndrome de liberación de citoquinas. En algunas modalidades, la insuficiencia cardíaca se selecciona de una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca después de infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca aguda descompensada. En algunas modalidades, la miocardiopatía hipertrófica es hipertrofia ventricular. En algunas modalidades, la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente, enfermedad cardíaca hipertensiva, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente e hipertensión arterial pulmonar. En algunas modalidades, la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente y enfermedad cardíaca hipertensiva.

[0305] En algunas modalidades, la enfermedad asociada con la pérdida de función de NPR1 es un trastorno renal. En algunas modalidades, el trastorno renal se selecciona de: insuficiencia renal diabética, insuficiencia renal no diabética, insuficiencia o falla renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, lesión renal aguda, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, fibrosis renal y enfermedad renal poliquística (PKD).

[0306] Los trastornos relacionados con NPR1 también incluyen cualquier otro trastorno que esté directa o indirectamente asociado con la actividad y/o expresión aberrante de

NPR1. En este documento también se proporcionan métodos para tratar un trastorno relacionado con NPR1 directa o indirectamente asociado con la actividad y/o expresión aberrante de NPR1, mediante el uso de anticuerpos anti–NPR1 o fragmentos de unión a antígeno descriptos en este documento (por ejemplo, de la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4, tales como XX16_DAPA o XX16_LALA).

[0307] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una afección, enfermedad o trastorno indeseable asociado con la actividad del receptor de péptido natriurético en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno descripto en este documento. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un uso de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno descripto en el presente documento para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno indeseable asociado con la actividad del receptor de péptido natriurético en un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno divulgado en el presente documento para su uso en un método para tratar una afección, enfermedad o trastorno indeseable asociado con la actividad del receptor de péptido natriurético. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno divulgado en el presente documento para el uso en la fabricación de un medicamento para tratar una afección, enfermedad o trastorno indeseable asociado con la actividad del receptor de péptido natriurético. Dichas afecciones, enfermedades y trastornos incluyen, sin limitación, trastornos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca (incluidas, entre otras, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca después de infarto agudo de miocardio, o insuficiencia cardíaca descompensada aguda), enfermedad de las arterias coronarias (CAD), cardiopatía isquémica (IHD), estenosis mitral y regurgitación, angina, miocardiopatía hipertrófica (p. ej., hipertrofia ventricular), miocardiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, disritmia cardíaca, fibrilación auricular (AF), aparición nueva de fibrilación auricular, fibrilación auricular recurrente, fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización plaquetaria o infarto de miocardio (MI), hipertensión (p. ej., hipertensión resistente, enfermedad cardíaca hipertensiva, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica

aislada, hipertensión resistente o hipertensión arterial pulmonar), preeclampsia, asma, glaucoma, síndrome de liberación de citoquinas y/o un trastorno renal (p. ej., insuficiencia renal diabética, insuficiencia renal no diabética, insuficiencia o falla renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, lesión renal aguda, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, fibrosis renal y enfermedad renal poliquística (PKD).

[0308] En algunas modalidades, dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva o eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al mismo epítopo que uno de los anticuerpos descriptos en este documento. Por ejemplo, tales métodos incluyen administrar a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al mismo epítopo que XX16. En otra modalidad, dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al mismo epítopo que WW03. En otra modalidad, dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al mismo epítopo que WW06.

[0309] Todas las modalidades mencionadas anteriormente para los métodos de protección y tratamiento de acuerdo con la presente invención son igualmente aplicables a:

- el uso de cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno como se describe aquí para la fabricación de un medicamento para el uso de acuerdo con la presente invención,
- el uso de cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descriptos en este documento de acuerdo con la presente invención,
- cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descriptos en el presente documento para el uso de acuerdo con la presente invención,
- las composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descriptos en el presente documento para el uso de acuerdo con la presente invención,

• el uso de las composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descriptos en este documento de acuerdo con la presente invención, y

• el uso de las composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descriptos en este documento para la fabricación de un medicamento para el uso de acuerdo con la presente invención.

Terapias de combinación.

[0310] Los diversos tratamientos descriptos anteriormente se pueden combinar con otros compañeros de tratamiento o agentes terapéuticos, tales como el estándar de atención actual para una enfermedad asociada con la pérdida de función NPR1, por ejemplo, el estándar de atención actual para una o más de las enfermedades o los trastornos discutidos aquí. Por ejemplo, los anticuerpos para NPR1 o un fragmento de unión a antígeno de los mismos descriptos en el presente documento se pueden combinar con uno o más de un inhibidor de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina), un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB, conforme a sus siglas en inglés), un inhibidor de neprilisina, un bloqueador beta, un diurético, un bloqueador de los canales de calcio, un glicósido cardíaco, un inhibidor del cotransportador 2 de sodio–glucosa (SGLT2i), o combinaciones de los mismos. Como un conjunto no limitativo de ejemplos, el anticuerpo de NPR1 o fragmento de unión a antígeno se puede combinar con un agente terapéutico adicional seleccionado de enalapril, benazepril, captopril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, valsartán, azilsartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, sacubitril, bisoprolol, carvedilol, propanolol, metoprolol, tartrato de metoprolol, succinato de metoprolol, diuréticos tiazídicos, diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio, amlodipina, clevidipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina , nifedipina, nisoldipina, verapamil, un glicósido cardíaco, canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina y combinaciones de los mismos. Ejemplos de diuréticos y glicósidos cardíacos incluyen, sin limitación, clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona, bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, torsemida, amilorida, eplerenona, espironolactonema, triamtereno, digoxina y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, los anticuerpos de NPR1 o un fragmento de unión a antígeno de los mismos descriptos en el presente documento se pueden combinar con un inhibidor de receptor de angiotensina–neprilisina (ARNi) tal como una combinación de sacubitrilo y valsartán (por ejemplo, Entresto®). En

algunas modalidades, los anticuerpos de NPR1 o un fragmento de unión a antígeno de los mismos descriptos en el presente documento se pueden combinar con uno o más de un corticoesteroide (por ejemplo, un corticoesteroide inhalado tal como fluticasona, budesonida, mometasona, beclometasona, ciclesonida o furoato de fluticasona; o un corticoesteroide oral o intravenoso, tal como prednisona o metilprednisolona), un modificador de leucotrienos (p. ej., montelukast, zafirlukast o zileutón), un broncodilatador (p. ej., un agonista beta de acción prolongada (p. ej., salmeterol o formoterol), un agonista beta de acción corta (por ejemplo, albuterol o levalbuterol), teofilina o ipratropio), o combinaciones de los mismos (por ejemplo, una combinación de fluticasona y salmeterol, una combinación de budesonida y formoterol, o una combinación de formoterol y mometasona). En algunas modalidades, los anticuerpos de NPR1 o un fragmento de unión a antígeno de los mismos descriptos en el presente documento se pueden combinar con uno o más de un antagonista de receptor adrenérgico beta (p. ej., timolol, levobunolol, metipranolol, carteolol o betaxolol), un inhibidor de la anhidrasa carbónica (p. ej. , acetazolamida, dorzolamida, brinzolamida o metazolamida), un agonista de receptor adrenérgico 2 alfa (p. ej., brimonidina o apraclonidina), un parasimpaticomimético (p. ej., colinomiméticos tales como pilocarpina), un análogo de prostaglandina (p. ej., latanoprost, bunod latanoprosteno, travoprost, bimatoprost o tafluprost), un inhibidor de la quinasa rho (por ejemplo, netarsudil o ripasudil), o combinaciones de los mismos (por ejemplo, una combinación de inhibidor de la quinasa rho y latanoprost).

[0311] Por consiguiente, los métodos para tratar una enfermedad asociada con la pérdida de función de NPR1 descriptos en el presente documento pueden incluir además administrar un segundo agente al sujeto que necesita tratamiento.

[0312] El término "combinación" se refiere a una combinación fija en una forma de unidad de dosificación, o una administración combinada en la que un anticuerpo anti–NPR1 o fragmento de unión a antígeno del mismo descripto en este documento y un compañero de combinación (por ejemplo, otro fármaco como se explica a continuación, también conocido como "agente terapéutico" o "coagente") pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los compañeros de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico. Los componentes individuales pueden empaquetarse en un equipo, o por separado. Uno o ambos componentes (por ejemplo, polvos o líquidos) pueden reconstituirse o diluirse hasta una

dosis deseada, antes de la administración. Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares como se utilizan en el presente documento pretenden abarcar la administración del compañero de combinación seleccionado a un solo sujeto que lo necesita (por ejemplo, un paciente), y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración y/o al mismo tiempo. El término "combinación farmacéutica" como se usa en el presente documento significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un agente terapéutico, e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los agentes terapéuticos. El término "combinación fija" significa que los agentes terapéuticos, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una entidad o dosificación única. El término "combinación no fija" significa que los agentes terapéuticos, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, o bien en forma simultánea, concurrente o secuencial, sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más agentes terapéuticos.

[0313] El término "combinación farmacéutica" tal como se usa en el presente documento se refiere a una combinación fija en una forma de unidad de dosificación, o una combinación no fija o un equipo de partes para la administración combinada en la que dos o más agentes terapéuticos pueden administrarse independientemente al mismo tiempo, o por separado, dentro de intervalos de tiempo, especialmente, cuando estos intervalos de tiempo permiten que los compañeros de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico.

[0314] El término "terapia de combinación" se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o un trastorno terapéutico descripto en la presente divulgación. Dicha administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula que tiene una relación fija de ingredientes activos. Alternativamente, dicha administración abarca la administración conjunta en recipientes múltiples o separados (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos y líquidos) para cada ingrediente activo. Los polvos y/o líquidos pueden reconstituirse o diluirse hasta una dosis deseada, antes de la

administración. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de manera secuencial, o bien aproximadamente al mismo tiempo, o en momentos diferentes. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o los trastornos descriptos en este documento.

Composiciones farmacéuticas, dosificaciones y métodos de administración.

[0315] También se proporcionan en el presente documento composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas, para el uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a NPR1. Dichas composiciones incluyen uno o más anticuerpos anti–NPR1 o un fragmento de unión a antígeno de los mismos como se describe en el presente documento, y pueden incluir un portador farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden incluir además otro agente, por ejemplo, un estándar actual de atención para la enfermedad por tratar.

[0316] Las composiciones farmacéuticas típicamente incluyen un portador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o un diluyente que no causa irritación significativa a un sujeto, y que no anula la actividad biológica y las propiedades del anticuerpo anti–NPR1 o fragmento de unión a antígeno administrado y/o de cualquier agente terapéutico adicional en la composición. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden mejorar o estabilizar la composición, o pueden usarse para facilitar la preparación de la composición. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden incluir solución salina, solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. También se puede incluir un adyuvante en cualquiera de estas formulaciones. Las composiciones farmacéuticas se formulan típicamente para ser compatibles con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal), oral, intracraneal, intratecal o intranasal (por ejemplo, inhalación), administración intradérmica, subcutánea o transmucosal. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas están formuladas para suministrar anticuerpos anti–NPR1 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos para cruzar la barrera hematoencefálica. Las frases "portador fisiológicamente aceptable" y "portador farmacéuticamente aceptable" pueden usarse indistintamente.

[0317] Como se usa en el presente documento, el término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar aún más la administración de un ingrediente activo. Las formulaciones para administración parenteral pueden, por ejemplo, contener excipientes tales como agua estéril o solución salina, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites vegetales o naftalenos hidrogenados. Otros excipientes ejemplares incluyen, sin limitación, bicarbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, partículas de copolímero de etileno–acetato de vinilo y tensioactivos, que incluyen, por ejemplo, polisorbato 20.

[0318] Una composición farmacéutica de la presente descripción puede administrarse mediante una diversidad de métodos conocidos en la técnica. La vía y/o el modo de administración pueden variar de acuerdo con los resultados deseados. En algunas modalidades, la administración es intravítrea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. El portador farmacéuticamente aceptable debe ser adecuado para la administración intravítrea, intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, espinal o epidérmica (por ejemplo, por inyección o infusión). De acuerdo con la vía de administración, los compuestos activos, es decir, el anticuerpo anti–NPR1 o el fragmento de unión al antígeno y opcionalmente el agente terapéutico adicional, pueden recubrirse con un material para proteger los compuestos contra la acción de ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar los compuestos.

[0319] Típicamente, una dosis terapéuticamente eficaz o una dosis eficaz de los anticuerpos anti–NPR1 o fragmentos de unión a antígeno se emplea en las composiciones farmacéuticas de la presente descripción. Los anticuerpos anti–NPR1 o los fragmentos de unión a antígeno pueden formularse en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

[0320] Los métodos para formular composiciones farmacéuticas adecuadas son conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21ª ed., 2005; y los libros de la serie Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY), cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito. Por ejemplo, las soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites

fijos, polietilenglicoles, glicerol, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, como el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico.

[0321] Los regímenes de dosificación para anticuerpos anti–NPR1 y fragmentos de unión a antígeno con o sin un agente terapéutico adicional pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo de uno o ambos agentes a la vez, se pueden administrar varias dosis divididas durante un período de tiempo predeterminado, o la dosis de uno o ambos agentes se puede reducir o aumentar proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos pueden ajustarse con el tiempo de acuerdo con las necesidades del individuo y el criterio profesional del médico tratante. Las composiciones parenterales pueden formularse en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos por tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido.

[0322] Una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para efectuar resultados beneficiosos o deseados. Por ejemplo, una cantidad terapéutica es aquella que logra el efecto terapéutico deseado. Esta cantidad puede ser igual o diferente de una cantidad profilácticamente efectiva, que es una cantidad necesaria para prevenir la aparición de la enfermedad o los síntomas de la enfermedad. Se puede administrar una cantidad efectiva en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto terapéutico (es decir, una dosificación efectiva) depende de los compuestos terapéuticos seleccionados. El experto en la técnica (tal como un médico) apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosificación y el tiempo necesarios para tratar eficazmente a un sujeto, incluidos, entre otros, la gravedad

de la enfermedad o del trastorno, los tratamientos previos, la salud general y/o edad del sujeto y otras enfermedades presentes. Además, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos terapéuticos descriptos en el presente documento puede incluir un tratamiento único o una serie de tratamientos.

[0323] La dosificación, la toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos terapéuticos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD50 (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y puede expresarse como la relación LD50/ED50. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Si bien se pueden usar compuestos que exhiben efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado al diseñar un sistema de suministro que dirija dichos compuestos al sitio de tejido afectado, a fin de minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, por lo tanto, reducir los efectos secundarios.

[0324] Los regímenes de dosificación para anticuerpos anti–NPR1 y fragmentos de unión a antígeno solos o en combinación con un agente terapéutico adicional pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo de uno o ambos agentes a la vez, se pueden administrar varias dosis divididas durante un período de tiempo predeterminado, o la dosis de uno o ambos agentes se puede reducir o aumentar proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos pueden ajustarse con el tiempo de acuerdo con las necesidades del individuo y el criterio profesional del médico tratante. Las composiciones parenterales pueden formularse en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos por tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido.

[0325] Los valores de dosificación para composiciones que comprenden un anticuerpo anti–NPR1 o un fragmento de unión a antígeno, y/o cualquier agente o agentes terapéuticos adicionales, pueden seleccionarse en función de las características únicas de los compuestos activos y el efecto terapéutico particular por ser alcanzado Un médico o

veterinario puede comenzar las dosis de los anticuerpos de la divulgación empleados en la composición farmacéutica en niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado, y aumentar gradualmente la dosificación hasta lograr el efecto deseado. En general, las dosis efectivas de las composiciones de la presente descripción, para el tratamiento de la obesidad u otro trastorno descripto en el presente documento, pueden variar de acuerdo con muchos factores diferentes, que incluyen medios de administración, sitio objetivo, estado fisiológico del paciente, si el paciente es humano o un animal, otros medicamentos administrados, y si el tratamiento es profiláctico o terapéutico. El nivel de dosificación seleccionado también puede depender de una diversidad de factores farmacocinéticos que incluyen la actividad de las composiciones particulares de la presente divulgación empleada, o su éster, sal o amida, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto particular empleado, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con las composiciones particulares empleadas, la edad, el sexo, el peso, el estado, la salud general y el historial médico previo del paciente que se está tratando, y factores similares. Las dosificaciones de tratamiento pueden valorarse para optimizar la seguridad y la eficacia.

EQUIPOS.

[0326] También se proporcionan en el presente documento equipos que incluyen una o más de las composiciones proporcionadas en el presente documento (por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo descripto en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4) e instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden incluir instrucciones para el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad asociada a NPR1. Los equipos proporcionados en este documento pueden usarse de acuerdo con cualquiera de los métodos descriptos en este documento. Los expertos en la técnica conocerán otros usos adecuados para los equipos proporcionados aquí, y podrán emplear los equipos para tales usos. Los equipos que se proporcionan en este documento también pueden incluir un envío de correos (por ejemplo, un sobre con franqueo pagado o un paquete de envío por correo) que puede usarse para devolver la muestra para su análisis, por ejemplo, a un laboratorio. El equipo puede incluir uno o más recipientes para la muestra, o la muestra puede estar en un vial de recolección de sangre estándar. El equipo también puede incluir uno o más de un formulario de consentimiento informado, un formulario de solicitud de prueba e instrucciones sobre cómo usar el equipo en un método descripto en este

documento. Los métodos para usar tales equipos también se incluyen aquí. Uno o más de los formularios (por ejemplo, el formulario de solicitud de prueba) y el recipiente que contiene la muestra se pueden codificar, por ejemplo, con un código de barras, para identificar al sujeto que proporcionó la muestra.

[0327] La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y reivindicaciones, que son ilustrativos y no pretenden ser adicionalmente limitativos. Un experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descriptos en este documento, que podrían usarse en la práctica de las composiciones y los métodos descriptos. Dichos equivalentes están dentro del alcance de la presente divulgación y las reivindicaciones. El contenido de todas las referencias, incluidas las patentes emitidas y las solicitudes de patentes publicadas, citadas a lo largo de esta solicitud, se incorporan aquí como referencia.

MODALIDADES.

[0328] Con más detalle, la divulgación proporciona las siguientes modalidades:

Modalidad 1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno que (i) se une al receptor del péptido natriurético 1 (NPR1); y (ii) es capaz de activar NPR1 en ausencia de péptido natriurético auricular (ANP).

Modalidad 2. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la modalidad 1, que no se une y/o no activa el receptor 2 del péptido natriurético (NPR2) y/o el receptor 3 del péptido natriurético (NPR3).

Modalidad 3. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la modalidad 1 o la modalidad 2, que se une a (a) NPR1 humano; y (b) NPR1 de ratón y/o NPR1 de rata.

Modalidad 4. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la modalidad 1 o la modalidad 2, que se une a (a) NPR1 humano; y (b) NPR1 de macaco.

Modalidad 5. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades 1–4, que es no competitivo con ANP.

Modalidad 6. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades 1, 2 o 4, que es competitivo con ANP.

Modalidad 7. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5 que es capaz de estabilizar el complejo ANP–NPR1.

Modalidad 8. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5 o 7, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítopo dentro de los aminoácidos 99–133 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 9. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5, 7; u 8, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítopo que comprende por lo menos dos residuos de aminoácidos dentro de los aminoácidos 99–133 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 10. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5 o 7–9, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítopo que comprende por lo menos 3, 4, 5, 6, 7; u 8 residuos de aminoácidos dentro de los aminoácidos 99–133 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 11. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5 o 7–10, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítopo dentro de los aminoácidos 99–111 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 12. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5 o 7–11, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítopo dentro de los aminoácidos 99–103 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 13. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5 o 7–12, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítopo dentro de los aminoácidos 105–111 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 14. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5 o 7–13, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un

epítopo que comprende por lo menos 2, 3; o 4 residuos de aminoácidos dentro de los aminoácidos 105–111 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 15. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5 o 7–14, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítopo conformacional de NPR1 humano, y donde el epítopo conformacional comprende por lo menos un residuo de aminoácido dentro de cada uno de (i) aminoácidos 99–103 de SEQ ID NO: 1, (ii) 105–111 de SEQ ID NO: 1, (iii) 131–134 de SEQ ID NO: 1, y adicionalmente se une a los aminoácidos 375 y/o 378 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 16. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 8–14, donde el epítopo es un epítopo conformacional, y donde el epítopo conformacional adicionalmente comprende por lo menos un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en los aminoácidos 33, 34, 76, 82, y 104 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 17. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la modalidad 15, donde el epítopo conformacional adicionalmente comprende por lo menos un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en los aminoácidos 33, 34, 76, 82, 104, 374, y 375 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 18. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5 o 7–17, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a por lo menos los aminoácidos 82, 102, 103, 105, 106, 109, 132, y 375 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 19. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5 o 7–18, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a por lo menos los aminoácidos 34, 82, 102, 103, 105, 106, 107, 109, 132, 133, 375, y 378 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 20. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5 o 7–18, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a por lo menos los aminoácidos 79, 82, 99, 102, 103, 105, 106, 109, 131, 132, y 375 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 21. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4; o 6, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítopo dentro de los aminoácidos 188–219 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 22. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4, 6; o 21, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítopo que comprende por lo menos 2, 3, 4, 5, 6; o 7 aminoácidos dentro de los aminoácidos 188–219 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 23. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4, 6, 21; o 22, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítopo conformacional dentro de NPR1, y donde el epítopo conformacional comprende por lo menos un residuo de aminoácido dentro de cada uno de (i) aminoácidos 188–198 de SEQ ID NO: 1, (ii) 201–208 de SEQ ID NO: 1, (iii) 215–238 de SEQ ID NO: 1, y (iv) 294–297 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 24. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4, 6; o 21–23, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a por lo menos los aminoácidos 188, 192, 194, 197, 201, 208, y 219 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 25. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4, 6; o 21–24, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a por lo menos los aminoácidos 188, 192, 194, 197, 201, 208, 219, y 295 de SEQ ID NO: 1.

Modalidad 26. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5 o 7–20, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3), y donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende las CDR de uno de los grupos no competitivos con ANP descriptos en la Tabla 3 o Tabla 4.

Modalidad 27. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4, 6; o

21–25, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3), y donde donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende las CDR de uno de los grupos competitivos con ANP descriptos en la Tabla 3 o Tabla 4.

Modalidad 28. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5, 7–20; o 26, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es WW01_LALA, WW03_LALA, XX01_LALA, XX01_DAPA, XX01_N30S_DAPA, XX03_LALA, XX04_LALA, XX06_LALA, XX06_DAPA, XX07_LALA, XX08_LALA, XX08_DAPA, XX08_N30S_DAPA, XX08_N30Q_DAPA, XX09_LALA, XX11_LALA, XX12_LALA, XX13_LALA, XX14_LALA, XX15_LALA, XX15_DAPA, XX16_LALA, XX16_DAPA, XX17_LALA, XX17_DAPA, XX18_LALA, XX18_DAPA, XX19_LALA, XX19_DAPA, XX20_LALA, XX20_DAPA, YY01_LALA, YY03_LALA, YY04_LALA, ZZ12_LALA, y ZZ13_LALA.

Modalidad 29. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4, 6, 21–25; o 27, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es WW05_LALA, WW06_LALA, YY05_LALA, YY06_LALA, YY07_LALA, ZZ05_LALA, ZZ14_LALA, y ZZ16_LALA.

Modalidad 30. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5, 7–20, 26, o 28, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3), y en donde:

(a) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 28; HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), en donde $X_1$ es A o V, $X_2$ es S o E, $X_3$ es D o K, $X_4$ es S o N, $X_5$ es I o T, y $X_6$ es Y o F; HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30; LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41; LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42; y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como

se expone en $Y_1QY_2Y_3Y_4Y_5PRT$ (SEQ ID NO: 430); en donde $Y_1$ es M o Q, $Y_2$ es S, E, T, o I, $Y_3$ es Y o W, $Y_4$ es E, V, R, A, T, o M, e $Y_5$ es K, V, R, o A;

(II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 31; HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), en donde $X_1$ es A o V, $X_2$ es S o E, $X_3$ es D o K, $X_4$ es S o N, $X_5$ es I o T, y $X_6$ es Y o F; HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1QY_2Y_3Y_4Y_5PRT$ (SEQ ID NO: 430); en donde $Y_1$ es M o Q, $Y_2$ es S, E, T, o I, $Y_3$ es Y o W, $Y_4$ es E, V, R, A, T, o M, e $Y_5$ es K, V, R, o A;

(III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 32, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1SX_2GX_3Y$ (SEQ ID NO: 431), en donde $X_1$ es S o E, $X_2$ es D o K, o $X_3$ es S o N, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 44, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1Y_2Y_3Y_4PR$ (SEQ ID NO: 432); en donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es Y o W, $Y_3$ es E, V, R, A, T, o M, e $Y_4$ es K, V, R, o A; o

(IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 34, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $IX_1SX_2GX_3YX_4$ (SEQ ID NO: 433), en donde $X_1$ es S o E, $X_2$ es D o K, $X_3$ es S o N, y $X_4$ es I o T, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 36, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 47, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1QY_2Y_3Y_4Y_5PRT$ (SEQ ID NO: 430); en donde $Y_1$ es M o Q, $Y_2$ es S, E, T, o I, $Y_3$ es Y o W, $Y_4$ es E, V, R, A, T, o M, e $Y_5$ es K, V, R, o A;

(b) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 28; HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos

como se expone en $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), en donde $X_1$ es A o V, $X_2$ es S o E, $X_3$ es D o K, $X_4$ es S o N, $X_5$ es I o T, y $X_6$ es Y o F; HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30; LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41; LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42; y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); en donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A;

(II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 31; HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), en donde $X_1$ es A o V, $X_2$ es S o E, $X_3$ es D o K, $X_4$ es S o N, $X_5$ es I o T, y $X_6$ es Y o F; HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); en donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A;

(III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 32, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1SX_2GX_3Y$ (SEQ ID NO: 431), en donde $X_1$ es S o E, $X_2$ es D o K, o $X_3$ es S o N, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 44, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1WY_2Y_3PR$ (SEQ ID NO: 435); en donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A; o

(IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 34, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $IX_1SX_2GX_3YX_4$ (SEQ ID NO: 433), en donde $X_1$ es S o E, $X_2$ es D o K, $X_3$ es S o N, y $X_4$ es I o T, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 36, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 47, LCDR2 comprende o consiste en una

secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); en donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A;

(c) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 28; HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 119; HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30; LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41; LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42; y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); en donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A;

(II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 31; HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 119; HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); en donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A;

(III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 32, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 120, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 44, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1WY_2Y_3PR$ (SEQ ID NO: 435); en donde $Y_1$ es S, E, T, o I, $Y_2$ es V, R, A, T, o M, e $Y_3$ es K, V, R, o A; o

(IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 34, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 121, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de

aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 36, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 47, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en QQY$_1$WY$_2$Y$_3$PRT (SEQ ID NO: 434); en donde Y$_1$ es S, E, T, o I, Y$_2$ es V, R, A, T, o M, e Y$_3$ es K, V, R, o A;

(d) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFX$_1$THYIH (SEQ ID NO: 436), en donde X$_1$ es N, S, o Q, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SIY$_1$Y$_2$Y$_3$GY$_4$Y$_5$TY$_6$YADSVKG (SEQ ID NO: 437), en donde Y$_1$ es S o G, Y$_2$ es S o G, Y$_3$ es S o Q, Y$_4$ es S, Q, o G, Y$_5$ es S, N, o M, e Y$_6$ es Y o L, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 17, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 18, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19;

(II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 7, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SIY$_1$Y$_2$Y$_3$GY$_4$Y$_5$TY$_6$YADSVKG (SEQ ID NO: 437), en donde Y$_1$ es S o G, Y$_2$ es S o G, Y$_3$ es S o Q, Y$_4$ es S, Q, o G, Y$_5$ es S, N, o M, e Y$_6$ es Y o L, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 17, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 18, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19;

(III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFX$_1$TH (SEQ ID NO: 438), en donde X$_1$ es N, S, o Q, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en Y$_1$Y$_2$Y$_3$GY$_4$Y$_5$ (SEQ ID NO: 439), en donde Y$_1$ es S o G, Y$_2$ es S o G, Y$_3$ es S o Q, Y$_4$ es S, Q, o G, e Y$_5$ es S, N, o M, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 20, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de

aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 21, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 22; o

(IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFX$_1$THY (SEQ ID NO: 440), en donde X$_1$ es N, S, o Q, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en IY$_1$Y$_2$Y$_3$GY$_4$Y$_5$T (SEQ ID NO: 441), en donde Y$_1$ es S o G, Y$_2$ es S o G, Y$_3$ es S o Q, Y$_4$ es S, Q, o G, e Y$_5$ es S, N, o M, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 12, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 23, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 21, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19;

(e) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFX$_1$THYIH (SEQ ID NO: 436), en donde X$_1$ es N, S, o Q, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SISY$_1$SGY$_2$Y$_3$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 442), en donde Y$_1$ es S o G, Y$_2$ es S o Q, e Y$_3$ es S o N, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 17, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 18, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19;

(II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 7, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SISY$_1$SGY$_2$Y$_3$TYYADSVKG (SEQ ID NO: 442), en donde Y$_1$ es S o G, Y$_2$ es S o Q, e Y$_3$ es S o N, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 17, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 18, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19;

(III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFX$_1$TH (SEQ ID NO: 438), en donde X$_1$ es N, S, o Q, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SY$_1$SGY$_2$Y$_3$ (SEQ ID NO: 443), en donde Y$_1$ es S o G, Y$_2$ es S o Q, e Y$_3$ es S o N, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o

consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 20, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 21, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 22; o

(IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFX$_1$THY (SEQ ID NO: 440), en donde X$_1$ es N, S, o Q, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en ISY$_1$SGY$_2$Y$_3$T (SEQ ID NO: 444), en donde Y$_1$ es S o G, Y$_2$ es S o Q, e Y$_3$ es S o N, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 12, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 23, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 21, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19;

(f) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFX$_1$FSX$_2$YX$_3$X$_4$X$_5$ (SEQ ID NO: 445), en donde X$_1$ es S o T, X$_2$ es S, K, o R, X$_3$ es W o Y, X$_4$ es I o L, y X$_5$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en Y$_1$IY$_2$QY$_3$Y$_4$Y$_5$EY$_6$Y$_7$YVESVKG (SEQ ID NO: 446), en donde Y$_1$ es S o N, Y$_2$ es K o H, Y$_3$ es S, Q, o H, Y$_4$ es G o A, Y$_5$ es S, H, o L, Y$_6$ es T o K, e Y$_7$ es Y, K, o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239;

(II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en X$_1$YX$_2$X$_3$X$_4$ (SEQ ID NO: 447), en donde X$_1$ es S, K, o R, X$_2$ es W o Y, X$_3$ es I o L, y X$_4$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en Y$_1$IY$_2$QY$_3$Y$_4$Y$_5$EY$_6$Y$_7$YVESVKG (SEQ ID NO: 446), en donde Y$_1$ es S o N, Y$_2$ es K o H, Y$_3$ es S, Q, o H, Y$_4$ es G o A, Y$_5$ es S, H, o L, Y$_6$ es T o K, e Y$_7$ es Y, K, o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239;

(III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFX_1FSX_2Y$ (SEQ ID NO: 448), en donde $X_1$ es S o T, y $X_2$ es S, K, o R, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1QY_2Y_3Y_4E$ (SEQ ID NO: 449), en donde $Y_1$ es K o H, $Y_2$ es S, Q, o H, $Y_3$ es G o A, e $Y_4$ es S, H, o L, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 240, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 242; o

(IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFX_1FSX_2YX_3$ (SEQ ID NO: 450), en donde $X_1$ es S o T, $X_2$ es S, K, o R, y $X_3$ es W o Y, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $IY_1QY_2Y_3Y_4EY_5$ (SEQ ID NO: 451), en donde $Y_1$ es K o H, $Y_2$ es S, Q, o H, $Y_3$ es G o A, $Y_4$ es S, H, o L, e $Y_5$ es T o K, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 232, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 243, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239;

(g) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFX_1FSX_2YX_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 445), en donde $X_1$ es S o T, $X_2$ es S, K, o R, $X_3$ es W o Y, $X_4$ es I o L, y $X_5$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$ (SEQ ID NO: 453), en donde $Y_1$ es Q o H, $Y_2$ es G o A, $Y_3$ es H o L, $Y_4$ es T o K, e $Y_5$ es K o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239;

(II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1YX_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 447), en donde $X_1$ es S, K, o R, $X_2$ es W o Y, $X_3$ es I o L, y $X_4$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$ (SEQ ID NO: 453), en donde $Y_1$ es Q o H, $Y_2$ es G o A,

$Y_3$ es H o L, $Y_4$ es T o K, e $Y_5$ es K o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239;

(III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFX_1FSX_2Y$ (SEQ ID NO: 448), en donde $X_1$ es S o T, y $X_2$ es S, K, o R, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $HQY_1Y_2Y_3E$ (SEQ ID NO: 456), en donde $Y_1$ es Q o H, $Y_2$ es G o A, e $Y_3$ es H o L, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 240, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 242; o

(IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFX_1FSX_2YX_3$ (SEQ ID NO: 450), en donde $X_1$ es S o T, $X_2$ es S, K, o R, y $X_3$ es W o Y, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $IHQY_1Y_2Y_3EY_4$ (SEQ ID NO: 458), en donde $Y_1$ es Q o H, $Y_2$ es G o A, $Y_3$ es H o L, e $Y_4$ es T o K, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 232, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 243, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239;

(h) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFSX_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 452), en donde $X_1$ es S o R, $X_2$ es W o Y, y $X_3$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1IY_2QY_3Y_4Y_5EY_6Y_7YVESVKG$ (SEQ ID NO: 446), en donde $Y_1$ es S o N, $Y_2$ es K o H, $Y_3$ es S, Q, o H, $Y_4$ es G o A, $Y_5$ es S, H, o L, $Y_6$ es T o K, e $Y_7$ es Y, K, o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como

se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239;

(II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 454), en donde $X_1$ es S o R, $X_2$ es W o Y, y $X_3$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1IY_2QY_3Y_4Y_5EY_6Y_7YVESVKG$ (SEQ ID NO: 446), en donde $Y_1$ es S o N, $Y_2$ es K o H, $Y_3$ es S, Q, o H, $Y_4$ es G o A, $Y_5$ es S, H, o L, $Y_6$ es T o K, e $Y_7$ es Y, K, o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239;

(III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFSX_1Y$ (SEQ ID NO: 455), en donde $X_1$ es S o R, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1QY_2Y_3Y_4E$ (SEQ ID NO: 449), en donde $Y_1$ es K o H, $Y_2$ es S, Q, o H, $Y_3$ es G o A, e $Y_4$ es S, H, o L, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 240, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 242; o

(IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFSX_1YX_2$ (SEQ ID NO: 457), en donde $X_1$ es S o R, y $X_2$ es W o Y, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $IY_1QY_2Y_3Y_4EY_5$ (SEQ ID NO: 451), en donde $Y_1$ es K o H, $Y_2$ es S, Q, o H, $Y_3$ es G o A, $Y_4$ es S, H, o L, e $Y_5$ es T o K, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 232, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 243, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; o

(i) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFSX_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 452), en donde $X_1$ es S o R, $X_2$ es W o Y, y $X_3$ es S o N,

HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SIHQY$_1$Y$_2$Y$_3$EY$_4$Y$_5$YVESVKG (SEQ ID NO: 453), en donde Y$_1$ es Q o H, Y$_2$ es G o A, Y$_3$ es H o L, Y$_4$ es T o K, e Y$_5$ es K o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239;

(II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en X$_1$YX$_2$IX$_3$ (SEQ ID NO: 454), en donde X$_1$ es S o R, X$_2$ es W o Y, y X$_3$ es S o N, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SIHQY$_1$Y$_2$Y$_3$EY$_4$Y$_5$YVESVKG (SEQ ID NO: 453), en donde Y$_1$ es Q o H, Y$_2$ es G o A, Y$_3$ es H o L, Y$_4$ es T o K, e Y$_5$ es K o R, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239;

(III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFSX$_1$Y (SEQ ID NO: 455), en donde X$_1$ es S o R, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en HQY$_1$Y$_2$Y$_3$E (SEQ ID NO: 456), en donde Y$_1$ es Q o H, Y$_2$ es G o A, e Y$_3$ es H o L, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 240, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 242; o

(IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en GFTFSX$_1$YX$_2$ (SEQ ID NO: 457), en donde X$_1$ es S o R, y X$_2$ es W o Y, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en IHQY$_1$Y$_2$Y$_3$EY$_4$ (SEQ ID NO: 458), en donde Y$_1$ es Q o H, Y$_2$ es G o A, Y$_3$ es H o L, e Y$_4$ es T o K, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 232, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de

aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 243, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239.

Modalidad 31. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4, 6, 21–25, 27, o 29, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3), y en donde:

(a) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 310, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 311, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GX_1X_2X_3GX_4LGFDH$ (SEQ ID NO: 459), en donde $X_1$ es A o S, $X_2$ es V o L, $X_3$ es A o P, y $X_4$ es Q o L, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 320, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GNSNRPY_1$ (SEQ ID NO: 460), en donde $Y_1$ es S o N, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QSYZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7V$ (SEQ ID NO: 461), en donde $Z_1$ es Y, D, o G, $Z_2$ es T, S, o A, $Z_3$ es S, P, o F, $Z_4$ es S, T, o P, $Z_5$ es H, S, o R, $Z_6$ es G, S, o F, y $Z_7$ es P, S, o V;

(II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 229, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 311, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GX_1X_2X_3GX_4LGFDH$ (SEQ ID NO: 459), en donde $X_1$ es A o S, $X_2$ es V o L, $X_3$ es A o P, y $X_4$ es Q o L, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 320, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GNSNRPY_1$ (SEQ ID NO: 460), en donde $Y_1$ es S o N, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QSYZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7V$ (SEQ ID NO: 461), en donde $Z_1$ es Y, D, o G, $Z_2$ es T, S, o A, $Z_3$ es S, P, o F, $Z_4$ es S, T, o P, $Z_5$ es H, S, o R, $Z_6$ es G, S, o F, y $Z_7$ es P, S, o V;

(III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 80, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como

se expone en SEQ ID NO: 313, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GX_1X_2X_3GX_4LGFDH$ (SEQ ID NO: 459), en donde $X_1$ es A o S, $X_2$ es V o L, $X_3$ es A o P, y $X_4$ es Q o L, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 323, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 324, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $YZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7$ (SEQ ID NO: 462), en donde $Z_1$ es Y, D, o G, $Z_2$ es T, S, o A, $Z_3$ es S, P, o F, $Z_4$ es S, T, o P, $Z_5$ es H, S, o R, $Z_6$ es G, S, o F, y $Z_7$ es P, S, o V; o

(IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 82, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 314, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $ARGX_1X_2X_3GX_4LGFDH$ (SEQ ID NO: 463), en donde $X_1$ es A o S, $X_2$ es V o L, $X_3$ es A o P, y $X_4$ es Q o L, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 326, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 324, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $QSYZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7V$ (SEQ ID NO: 461), en donde $Z_1$ es Y, D, o G, $Z_2$ es T, S, o A, $Z_3$ es S, P, o F, $Z_4$ es S, T, o P, $Z_5$ es H, S, o R, $Z_6$ es G, S, o F, y $Z_7$ es P, S, o V;

(b) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFX_1X_2YAX_3X_4$ (SEQ ID NO: 464), en donde $X_1$ es S o G, $X_2$ es S o T, $X_3$ es I o M, y $X_4$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1ISY_2Y_3GY_4Y_5Y_6Y_7YAY_8SVKG$ (SEQ ID NO: 465), en donde $Y_1$ es A o S, $Y_2$ es A, S, o G, $Y_3$ es S o H, $Y_4$ es G o Y, $Y_5$ es S o Y, $Y_6$ es T o A, $Y_7$ es Y, R, o N, e $Y_8$ es E o G, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 337, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 338, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339;

(II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1YAX_2X_3$ (SEQ ID NO: 466), en donde $X_1$ es S o T, $X_2$ es I o M, y $X_3$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $Y_1ISY_2Y_3GY_4Y_5Y_6Y_7YAY_8SVKG$ (SEQ ID NO: 465), en donde $Y_1$ es A o S, $Y_2$ es A, S, o G, $Y_3$ es S o H, $Y_4$ es G o Y, $Y_5$ es S o Y, $Y_6$ es T o A, $Y_7$ es Y, R, o N, e $Y_8$ es E o G, HCDR3

comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 337, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 338, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339;

(III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFX_1X_2Y$ (SEQ ID NO: 467), en donde $X_1$ es S o G, y $X_2$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SY_1Y_2GY_3Y_4$ (SEQ ID NO: 468), en donde $Y_1$ es A, S, o G, $Y_2$ es S o H, $Y_3$ es G o Y, e $Y_4$ es S o Y, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 340, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 341, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 342; o

(IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFX_1X_2YA$ (SEQ ID NO: 469), en donde $X_1$ es S o G, y $X_2$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $ISY_1Y_2GY_3Y_4T$ (SEQ ID NO: 470), en donde $Y_1$ es S o G, $Y_2$ es S o H, $Y_3$ es G o Y, e $Y_4$ es S o Y, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 332, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 343, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 341, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339; o

(c) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFX_1X_2YAX_3X_4$ (SEQ ID NO: 464), en donde $X_1$ es S o G, $X_2$ es S o T, $X_3$ es I o M, y $X_4$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SISY_1Y_2GYYY_3Y_4YAY_5SVKG$ (SEQ ID NO: 471), en donde $Y_1$ es A o S, $Y_2$ es S o H, $Y_3$ es T o A, $Y_4$ es R o N, e $Y_5$ es E o G, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 337, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 338, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339;

(II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $X_1YAX_2X_3$ (SEQ ID NO: 466), en donde $X_1$ es S o T, $X_2$ es I o M, y $X_3$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SISY_1Y_2GYYY_3Y_4YAY_5SVKG$ (SEQ ID NO: 471), en donde $Y_1$ es A o S, $Y_2$ es S o H, $Y_3$ es T o A, $Y_4$ es R o N, e $Y_5$ es E o G, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 337, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 338, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339;

(III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFX_1X_2Y$ (SEQ ID NO: 467), en donde $X_1$ es S o G, y $X_2$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $SY_1Y_2GYY$ (SEQ ID NO: 472), en donde $Y_1$ es A o S, e $Y_2$ es S o H, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 340, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 341, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 342; o

(IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $GFTFX_1X_2YA$ (SEQ ID NO: 469), en donde $X_1$ es S o G, y $X_2$ es S o T, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en $ISY_1Y_2G$ (SEQ ID NO: 473), en donde $Y_1$ es A, S, o G, e $Y_2$ es S o H, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 332, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 343, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 341, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339.

Modalidad 32. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5, 7–20, 26, 28, o 30, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y

HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3), y en donde:

(a) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 28, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 29, 119, y 190, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 43, 126, 134, 145, 172, 178, y 184; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 31, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 29, 119, y 190, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 41, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 42, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 43, 126, 134, 145, 172, 178, y 184; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 32, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 33, 120, y 191, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 30, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 44, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 46, 127, 135, 146, 173, 179, y 185; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 34, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 35, 121, y 192, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 36, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 47, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO:

45, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 43, 126, 134, 145, 172, 178, y 184;

(b) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 4, 112, y 165, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 5, 100, y 151, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 17, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 18, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 7, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 5, 100, y 151, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 17, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 18, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 8, 113, y 166, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 9, 101, y 152, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 6, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 20, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 21, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 22; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 10, 114, y 167, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 11, 102, y 153, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 12, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 23, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 21, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 19; o

(c) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 226, 367, y 378, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 227, 368, y 379, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 229, 369, y 380, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 227, 368, y 379, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 237, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 238, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 32, 370, y 381, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 230, 371, y 382, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 228, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 240, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 242; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 34, 372, y 383, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 231, 373, y 384, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 232, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 243, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 241, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 239.

Modalidad 33. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4, 6, 21–25, 27, 29, o 31, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3), y en donde:

(a) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 310, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 311, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 312 y 348, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 320, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 321 y 354, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 322, 355, y 361; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 229, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 311, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 312 y 348, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 320, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 321 y 354, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 322, 355, y 361; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 80, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 313, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 312 y 348, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 323, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 324, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 325, 356, y 362; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 82, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 314, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como

se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 315 y 349, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 326, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 324, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 322, 355, y 361; o

(b) (I) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 270 y 407, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 271, 389, y 408, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 337, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 338, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339; (II) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 273 y 409, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 271, 389, y 408, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 337, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 338, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339; (III) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 32 y 410, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 274, 390, y 411, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 331, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 340, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 341, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 342; o (IV) HCDR1 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 275 y 412, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NOs: 276, 391, y 413, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 332, LCDR1 comprende o consiste en una

secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 343, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 341, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 339.

Modalidad 34. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5, 7–20, 26, 28, 30, o 32, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de:

(a) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3);

(b) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 127 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3);

(c) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 146 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1),

SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3);

(d) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3);

(e) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 179 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3);

(f) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 185 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3);

(g) (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1),

SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(h) (I) SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(i) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 46 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3);

(j) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 127 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 126 (LCDR3);

(k) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1),

SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3);

(l) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 146 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 145 (LCDR3);

(m) (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(n) (I) SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(o) (I) SEQ ID NO: 165 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 166 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 167 (HCDR1),

SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(p) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3);

(q) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 179 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 178 (LCDR3);

(r) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 185 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 184 (LCDR3);

(s) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 135 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1),

SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 134 (LCDR3);

(t) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 173 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 172 (LCDR3);

(u) (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 9 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 22 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 11 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2), y SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(v) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 46 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2), y SEQ ID NO: 43 (LCDR3);

(w) (I) SEQ ID NO: 367 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 369 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 370 (HCDR1), SEQ ID NO: 371 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 242 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO:

372 (HCDR1), SEQ ID NO: 373 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3);

(x) (I) SEQ ID NO: 378 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 380 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 381 (HCDR1), SEQ ID NO: 382 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 242 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 383 (HCDR1), SEQ ID NO: 384 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3);

(y) (I) SEQ ID NO: 226 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 230 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 242 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 231 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 239 (LCDR3);

(z) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2), y SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2), y SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 284 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 285 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 277 (HCDR3), SEQ ID NO: 286 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 283 (LCDR3); o

(aa) (I) SEQ ID NO: 291 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 294 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2), y SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 295 (HCDR1), SEQ ID NO: 296 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 305 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO:

297 (HCDR1), SEQ ID NO: 298 (HCDR2), SEQ ID NO: 299 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2), y SEQ ID NO: 304 (LCDR3).

Modalidad 35. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4, 6, 21–25, 27, 29, 31, o 33, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) seleccionadas de:

(a) (I) SEQ ID NO: 52 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2), y SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 55 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2), y SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 56 (HCDR1), SEQ ID NO: 57 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 68 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2), y SEQ ID NO: 70 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 58 (HCDR1), SEQ ID NO: 59 (HCDR2), SEQ ID NO: 60 (HCDR3), SEQ ID NO: 71 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2), y SEQ ID NO: 67 (LCDR3);

(b) (I) SEQ ID NO: 76 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2), y SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 79 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2), y SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 81 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 92 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2), y SEQ ID NO: 94 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 83 (HCDR2), SEQ ID NO: 84 (HCDR3), SEQ ID NO: 95 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2), y SEQ ID NO: 91 (LCDR3);

(c) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 362 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 361 (LCDR3);

(d) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 390 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 391 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3);

(e) (I) SEQ ID NO: 407 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 409 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 410 (HCDR1), SEQ ID NO: 411 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 412 (HCDR1), SEQ ID NO: 413 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3);

(f) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2), y SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2), y SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 325 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 315 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 322 (LCDR3);

(g) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 342 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2), y SEQ ID NO: 339 (LCDR3); o

(h) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2), y SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 356 (LCDR3); o (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2), y SEQ ID NO: 355 (LCDR3).

Modalidad 36. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5, 7–20, 26, 28, 30, 32, o 34, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende:

(a) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136;

(b) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136;

(c) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128;

(d) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128;

(e) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147;

(f) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147;

(g) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174;

(h) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174;

(i) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180;

(j) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180;

(k) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186;

(l) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186;

(m) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24;

(n) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24;

(o) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48;

(p) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128;

(q) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136;

(r) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147;

(s) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24;

(t) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24;

(u) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24;

(v) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174;

(w) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180;

(x) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186;

(y) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 193, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136;

(z) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 193, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174;

(aa) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24;

(bb) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48;

(cc) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 374, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244;

(dd) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 385, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244;

(ee) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 233, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244;

(ff) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 278, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 287; o

(gg) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 306.

Modalidad 37. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4, 6, 21–25, 27, 29, 31, 33, o 35, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende:

(a) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72;

(b) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96;

(c) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 350, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 363;

(d) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 392, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344;

(e) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 414, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344;

(f) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 327;

(g) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 333, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344; o

(h) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 350, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 357.

Modalidad 38. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–5, 7–20, 26, 28, 30, 32, 34, o 36, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende:

(a) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138;

(b) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138;

(c) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130;

(d) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130;

(e) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149;

(f) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149;

(g) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176;

(h) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176;

(i) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182;

(j) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182;

(k) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188;

(l) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188;

(m) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 105, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(n) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(o) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(p) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50;

(q) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130;

(r) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138;

(s) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138;

(t) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149;

(u) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(v) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(w) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(x) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(y) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176;

(z) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182;

(aa) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188;

(bb) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 195, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138;

(cc) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 195, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176;

(dd) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(ee) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50;

(ff) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246;

(gg) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 387, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246;

(hh) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 235, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246;

(ii) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289; o

(jj) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 302, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308.

Modalidad 39. Un anticuerpo anti–NPR1 aislado o fragmento de unión a antígeno; o el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1, 2, 4, 6, 21–25, 27, 29, 31, 33, 35, o 37, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende:

(a) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;

(b) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98;

(c) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 365;

(d) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 394, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346;

(e) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 416, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346;

(f) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 318, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 329;

(g) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 335, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346; o

(h) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 359.

Modalidad 40. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–39, que es un fragmento de unión a antígeno seleccionado del grupo que consiste en un Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, anticuerpo de dominio único (dAb), y un fragmento variable de cadena única (scFv), opcionalmente, donde el fragmento de unión a antígeno es seleccionado del grupo que consiste en un Fab, Fab', Fv, anticuerpo de dominio único (dAb), y un fragmento variable de cadena única (scFv).

Modalidad 41. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–40, que es monoclonal.

Modalidad 42. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–41, que es completamente humano.

Modalidad 43. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–42, que es un anticuerpo IgG, opcionalmente, que es un anticuerpo IgG1.

Modalidad 44. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–43, que es un anticuerpo IgG1 que tiene una cadena ligera kappa.

Modalidad 45. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–44, que es un anticuerpo completamente humano del isotipo IgG1 y tiene una cadena ligera kappa.

Modalidad 46. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–45, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene modificaciones adicionales como se describe en esta memoria, por ejemplo, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno adicionalmente tiene mutaciones en la región Fc de acuerdo con el índice EU de Kabat, donde las mutaciones comprenden por lo menos D265A y P329A; o donde las mutaciones comprenden por lo menos L234A y L235A.

Modalidad 47. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–40, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es: a) monoclonal; y/o b) completamente humano; y/o c) un anticuerpo IgG, opcionalmente, un anticuerpo IgG1; y/o d) tiene una cadena ligera kappa; y/o e) tiene mutaciones en la región Fc de acuerdo con el índice EU de Kabat, opcionalmente en donde las mutaciones comprenden por lo menos D265A y P329A; y/o f) tiene mutaciones en la región Fc de acuerdo con el índice EU de Kabat, opcionalmente en donde las mutaciones comprenden por lo menos L234A y L235A.

Modalidad 48. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–47, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es terapéutico.

Modalidad 49. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno que se une al mismo epítopo en NPR1 humano que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1 a 48.

Modalidad 50. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno que compite por la unión a NPR1 humano con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1 a 49.

Modalidad 51. Un ácido nucleico aislado que codifica la secuencia de aminoácidos del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1 a 50.

Modalidad 52. Un vector que comprende uno o más ácidos nucleicos aislados de la modalidad 51.

Modalidad 53. Una célula huésped que comprende uno o más ácidos nucleicos aislados de la modalidad 51 o el vector de la modalidad 52.

Modalidad 54. Un método para producir el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1 a 50, que comprende cultivar la célula huésped de la modalidad 53 en condiciones adecuadas para producir el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno.

Modalidad 55. El método de la modalidad 54, en el que el método comprende adicionalmente la purificación del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

Modalidad 56. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo purificado o un fragmento de unión a antígeno producido por el método de la modalidad 55 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 57. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1 a 50 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 58. La composición farmacéutica de la modalidad 56 o 57 o una combinación que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1 a 50, en donde la composición comprende además un agente terapéutico adicional.

Modalidad 59. La composición farmacéutica o combinación de la modalidad 58, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de un inhibidor de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina), un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB), un inhibidor de neprilisina, un bloqueador beta, un diurético, un bloqueador de los canales de calcio, un glicósido cardíaco, un inhibidor del cotransportador 2 de sodio–glucosa (SGLT2i), y combinaciones de los mismos.

Modalidad 60. La composición farmacéutica o combinación de la modalidad 58 o la modalidad 59, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de enalapril, benazepril, captopril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, valsartán, azilsartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, sacubitril, bisoprolol, carvedilol, propanolol, metoprolol, tartrato de metoprolol, succinato de metoprolol, diuréticos tiazídicos, diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio, amlodipina, clevidipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, verapamil, un glicósido cardíaco, canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina y combinaciones de los mismos.

Modalidad 61. La composición farmacéutica o combinación de la modalidad 58 o la modalidad 59, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de clorotiazida,

clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona, bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, torsemida, amilorida, eplerenona, espironolactonema, triamtereno, digoxina, y combinaciones de los mismos.

Modalidad 62. La composición farmacéutica o combinación de cualquiera de las modalidades 58–61, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor de receptor de angiotensina–neprilisina (ARNi).

Modalidad 63. La composición farmacéutica o combinación de la modalidad 58, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de un corticoesteroide, un modificador de leucotrienos, un broncodilatador y combinaciones de los mismos.

Modalidad 64. La composición farmacéutica o combinación de la modalidad 63, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de fluticasona, budesonida, mometasona, beclometasona, ciclesonida, furoato de fluticasona, prednisona, metilprednisolona, montelukast, zafirlukast, zileutón, un agonista beta de acción prolongada, un beta agonista de acción corta, teofilina e ipratropio, y combinaciones de los mismos.

Modalidad 65. La composición farmacéutica o combinación de la modalidad 63 o la modalidad 64, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de salmeterol, formoterol, albuterol y levalbuterol, y combinaciones de los mismos.

Modalidad 66. La composición farmacéutica o combinación de la modalidad 58, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de un antagonista de receptor adrenérgico beta, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, un agonista del receptor adrenérgico alfa 2, un parasimpaticomimético, un análogo de prostaglandina, un inhibidor de la quinasa rho y combinaciones de los mismos y sus combinaciones.

Modalidad 67. La composición farmacéutica o combinación de la modalidad 66, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de timolol, levobunolol, metipranolol, carteolol, betaxolol, acetazolamida, dorzolamida, brinzolamida, metazolamida, brimonidina, apraclonidina, un colinomimético, latanoprost, latanoprosteno bunod, travoprost, bimatoprost, tafluprost, netarsudil y ripasudil, y combinaciones de los mismos.

Modalidad 68. La composición farmacéutica de la modalidad 58, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de un inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB), un inhibidor de neprilisina, un bloqueador beta, un diurético, un bloqueador de los canales de calcio, un glicósido cardíaco, un inhibidor del co–transportador 2 de sodio–glucosa (SGLT2i) ), un inhibidor del receptor de angiotensina–neprilisina (ARNi), un corticoesteroide, un

modificador de leucotrienos, un broncodilatador, un antagonista del receptor adrenérgico beta, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, un agonista del receptor adrenérgico alfa 2, un parasimpaticomimético, un análogo de prostaglandina, un inhibidor de la quinasa rho y combinaciones de los mismos.

Modalidad 69. La composición farmacéutica de la modalidad 68, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de enalapril, benazepril, captopril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, valsartán, azilsartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, sacubitril, bisoprolol, carvedilol, propanolol, metoprolol, tartrato de metoprolol, succinato de metoprolol, diuréticos tiazídicos, diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio, amlodipina, clevidipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, verapamil, un glicósido cardíaco, canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona, bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, torsemida, amilorida, eplerenona, espironolactonema, triamtereno, digoxina, fluticasona, budesonida, mometasona, beclometasona, ciclesonida, fluticasona furoato, prednisona, metilprednisolona, montelukast, zafirlukast, zileutón, un beta agonista de acción prolongada, un beta agonista de corta acción, teofilina, ipratropio, salmeterol, formoterol, albuterol y levalbuterol, timolol, levobunolol, metipranolol, carteolol, betaxolol, acetazolamida, dorzolamida, brinzolamida, metazolamida, brimonidina, apraclonidina, un colinomimético, latanoprost, latanoprosteno bunod, travoprost, bimatoprost, tafluprost, netarsudil y ripasudil, y combinaciones de los mismos.

Modalidad 70. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades 1–50, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados de la modalidad 51, el vector de la modalidad 52, la célula huésped de la modalidad 53 o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 56–69, para el uso (i) en terapia, (ii) como un medicamento o (iii) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad.

Modalidad 71. Uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–50, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados de la modalidad 51, el vector de la modalidad 52, la célula huésped de la modalidad 53 o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 56 –69 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad asociados con la actividad del receptor de péptido natriurético en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Modalidad 72. Uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–50, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados de la modalidad 51, el vector de la modalidad 52, la célula huésped de la modalidad 53 o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 56–69 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cardiovascular en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Modalidad 73. El uso de la modalidad 72, en el que el trastorno cardiovascular se selecciona de: hipertensión, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias (CAD), cardiopatía isquémica (IHD), estenosis mitral y regurgitación, angina, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, disritmia cardíaca, fibrilación auricular (AF), aparición nueva de fibrilación auricular, fibrilación auricular recurrente, fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización plaquetaria e infarto de miocardio (MI).

Modalidad 74. Uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–50, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados de la modalidad 51, el vector de la modalidad 52, la célula huésped de la modalidad 53 o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 56–69, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la miocardiopatía hipertrófica (HCM), la hipertensión, la preeclampsia, el asma, el glaucoma y/o el síndrome de liberación de citoquinas, en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Modalidad 75. El uso de la modalidad 73 o la modalidad 74, en donde el sujeto tiene insuficiencia cardíaca, y en donde la insuficiencia cardíaca se selecciona de una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca después de infarto agudo de miocardio, o insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

Modalidad 76. El uso de la modalidad 73 o la modalidad 74, en donde el sujeto tiene miocardiopatía hipertrófica, y en donde la miocardiopatía hipertrófica es hipertrofia ventricular.

Modalidad 77. El uso de la modalidad 73 o la modalidad 74, en donde el sujeto tiene hipertensión, y en donde la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente, enfermedad cardíaca hipertensiva, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente e hipertensión arterial pulmonar.

Modalidad 78. El uso de cualquiera de las modalidades 73, 74 o 77, en el que el sujeto tiene hipertensión, y en el que la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente o enfermedad cardíaca hipertensiva.

Modalidad 79. Uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–50, el ácido nucleico aislado o los ácidos nucleicos aislados de la modalidad 51, el vector de la modalidad 52, la célula huésped de la modalidad 53 o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 56–69, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno renal en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Modalidad 80. El uso de la modalidad 79, en el que el trastorno renal se selecciona de: insuficiencia renal diabética, insuficiencia renal no diabética, insuficiencia o falla renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, lesión renal aguda, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, fibrosis renal y enfermedad renal poliquística (PKD).

Modalidad 81. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–50, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados de la modalidad 51, el vector de la modalidad 52, la célula huésped de la modalidad 53 o la composición farmacéutica o combinación de cualquiera de las modalidades 56–69 para uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad asociado con la actividad del receptor de péptido natriurético en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Modalidad 82. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–50, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados de la modalidad 51, el vector de la modalidad 52, la célula huésped de la modalidad 53 o la composición farmacéutica o combinación de cualquiera de las modalidades 56–69 para uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Modalidad 83. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados, el vector, la célula huésped, la composición farmacéutica o combinación de la modalidad 82, en donde el trastorno cardiovascular se selecciona de: hipertensión, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias (CAD), cardiopatía isquémica (IHD), estenosis mitral y regurgitación, angina, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía diabética, arritmias supraventricular y

ventricular, disritmia cardíaca, fibrilación auricular (AF), nuevo inicio de fibrilación auricular, fibrilación auricular recurrente, fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización plaquetaria e infarto de miocardio (MI).

Modalidad 84. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–50, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados de la modalidad 51, el vector de la modalidad 52, la célula huésped de la modalidad 53 o la composición farmacéutica o combinación de cualquiera de las modalidades 56–69, para el uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la miocardiopatía hipertrófica (HCM), la hipertensión, la preeclampsia, el asma, el glaucoma y/o el síndrome de liberación de citoquinas en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Modalidad 85. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados, el vector, la célula huésped, la composición farmacéutica o combinación de la modalidad 83 o la modalidad 84, en donde el sujeto tiene insuficiencia cardíaca, y en donde la insuficiencia cardíaca se selecciona de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca después de infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

Modalidad 86. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados, el vector, la célula huésped, la composición farmacéutica o combinación de la modalidad 83 o la modalidad 84, en donde el sujeto tiene miocardiopatía hipertrófica, y en donde la miocardiopatía hipertrófica es hipertrofia ventricular.

Modalidad 87. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados, el vector, la célula huésped, la composición farmacéutica o combinación de la modalidad 83 o la modalidad 84, en donde el sujeto tiene hipertensión, y en donde la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente, enfermedad cardíaca hipertensiva, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente e hipertensión arterial pulmonar.

Modalidad 88. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados, el vector, la célula huésped, la composición farmacéutica o combinación de las modalidades 83, 84 u 87, en donde el sujeto tiene hipertensión, y en donde la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente o enfermedad cardíaca hipertensiva.

Modalidad 89. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las modalidades 1–50, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados de la modalidad 51, el vector de la modalidad 52, la célula huésped de la modalidad 53 o la composición farmacéutica o combinación de cualquiera de las modalidades 56–69, para el uso en el tratamiento de un trastorno renal en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Modalidad 90. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, el ácido nucleico o los ácidos nucleicos aislados, el vector, la célula huésped, la composición farmacéutica o combinación de la modalidad 89, en donde el trastorno renal se selecciona de: insuficiencia renal diabética, insuficiencia renal no diabética, insuficiencia o falla renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, lesión renal aguda, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal de etapa terminal (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, fibrosis renal y enfermedad renal poliquística (PKD).

EJEMPLOS.

[0329] Los siguientes ejemplos proporcionan modalidades ilustrativas de la divulgación. Un experto en la técnica reconocerá las numerosas modificaciones y variaciones que se pueden realizar sin alterar el espíritu o el alcance de la divulgación. Dichas modificaciones y variaciones están abarcadas dentro del alcance de la divulgación. Los ejemplos proporcionados de ninguna manera limitan la divulgación.

[0330] Esta divulgación proporciona anticuerpos anti–NPR1 que se unen y activan específicamente a NPR1, por ejemplo, anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que (i) se unen a NPR1; y (ii) activan NPR1 en ausencia de ANP. Los anticuerpos que se unen y activan específicamente a NPR1 podrían tener diferentes modos de acción posibles: (1) el anticuerpo induce un cambio conformacional dentro de los monómeros de NPR1 para activar el receptor; (2) el anticuerpo imita directamente la estructura y función del ligando natural ANP y activa el receptor uniéndose en el bolsillo de unión a ANP de NPR1; o (3) el anticuerpo estabiliza el complejo preformado funcionalmente activo de hNPR1 y ANP (complejo NPR1–ANP).

<u>Ejemplo 1: Paneo y cribado de la genoteca de fagos HuCAL®.</u>

[0331] Para la selección de anticuerpos específicos de NPR1 que cubren los diferentes métodos de acción descriptos, se aplicaron 13 estrategias de paneo diferentes (ver Tabla 5). Diez estrategias se realizaron exclusivamente en proteína (estrategias 1–6 y 10–13).

Además, se realizaron tres paneos de células diferenciales (estrategias 7–9). En total, cuatro estrategias de paneo (estrategias 3 y 11–13) tenían como objetivo el enriquecimiento de los anticuerpos que compiten con ANP (elución con ANP, preadsorción de fagos en complejos NPR1–ANP, y paneos antiidiotípicos en anticuerpos murinos anti–ANP).

**Tabla 5. Descripción general de las estrategias de paneo HuCAL®.**

| Estrategia | 1ra. ronda | 2da. ronda | 3ra. ronda | observaciones |
|---|---|---|---|---|
| 1 | solución hNPR1 | solución hNPR1 | solución hNPR1 | Paneo de solución solo con antígeno humano |
| 2 | captura hNPR1 | captura hNPR1 | captura hNPR1 | Paneo captura Fc solo con antígeno humano |
| 3 | solución hNPR1 | solución hNPR1 + elución ANP | solución hNPR1 + elución ANP | Paneo de solución apuntado al enriquecimiento de competidores de ANP |
| 4 | solución hNPR1 | solución hNPR1 + elución pH 5,8 | solución hNPR1 + elución pH 5,8 | Paneo de solución apuntado al enriquecimiento de unidores dependientes del pH |
| 5 | solución hNPR1 | captura rNPR1 | solución hNPR1 | Paneo de solución / captura Fc apuntado a la reactividad cruzada de rata |
| 6 | captura rNPR1 | captura hNPR1 | captura rNPR1 | Paneo captura Fc apuntado a la reactividad cruzada de rata |
| 7 | captura hNPR1 | células CHO–K1 NPR1 | captura rNPR1 | Captura Fc / paneo celular apuntado a la reactividad cruzada de rata |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 8 | solución hNPR1 | células CHO–K1 NPR1 | solución hNPR1 | Paneo de solución / celular solo con antígeno humano |
| 9 | células CHO–K1 NPR1 | solución hNPR1 | células CHO–K1 NPR1 | Paneo de solución / celular solo con antígeno humano |
| 10 | solución complejo hNPR1–ANP– | captura complejo rNPR1–ANP– | solución complejo hNPR1–ANP– | Paneo de solución apuntado al enriquecimiento de estabilizadores del complejo NPR–ANP y reactividad cruzada de rata |
| 11 | preadsorción en complejo NPR1–ANP, guardar el fago no unido aún en solución, unir a hNPR1 en solución sin ANP y capturar complejos NPR1/fago | preadsorción en complejo NPR1–ANP, guardar el fago no unido aún en solución, unir a hNPR1 en solución sin ANP y capturar complejos NPR1/fago | preadsorción en complejo NPR1–ANP, guardar el fago no unido aún en solución, unir a hNPR1 en solución sin ANP y capturar complejos NPR1/fago | Paneo de solución apuntado al enriquecimiento de competidores de ANP |
| 12 | captura anti–ANP–mAb de ratón | solución hNPR1 | captura anti–ANP–mAb de ratón | Paneo captura Fc / celular con mAb anti–ANP |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 13 | captura mezcla anti–ANP de ratón de dos mAb | captura mezcla anti–ANP de ratón de dos mAb + elución ANP | captura mezcla anti–ANP de ratón de dos mAb + elución ANP | Paneo captura Fc con mAb anti–ANP apuntado al enriquecimiento de competidores de ANP |

[0332] Para el paneo de captura de Fc, se inmovilizó NPR1–hFc en una placa de 96 pocillos mediante un anticuerpo de captura apropiado (un anticuerpo de Fc antihumano de cabra o ratón). El antígeno se inmovilizó en un número apropiado de pocillos de una placa de 96 pocillos, y los pocillos se bloquearon posteriormente antes de la adición de anticuerpos de fago. Paralelamente a la preparación del pocillo, se bloquearon los anticuerpos de fago. Durante el bloqueo del fago, se agregaron reactivos de bloqueo adicionales al tampón de bloqueo para evitar la selección de anticuerpos contra la etiqueta hFc o el anticuerpo de captura (globulina γ de cabra o ratón). Después del procedimiento de bloqueo, se realizaron dos pasos de preadsorción en la γ globulina humana y en el hNPR3–hFc contraobjetivo para evitar la selección de anticuerpos contra la etiqueta Fc o el contraobjetivo. La mezcla de fagos prebloqueados y preadsorbidos se añadió a cada pocillo con NPR1–hFc inmovilizado, y se permitió que los anticuerpos de fago se unieran al antígeno. El lavado intensivo aseguró la eliminación del fago no específicamente unido, seguido de la elución del fago específicamente unido. La segunda y tercera ronda de paneo en fase sólida se realizó de acuerdo con el protocolo de la primera ronda de paneo. Las cantidades de antígeno disminuyeron, y se aplicaron condiciones de lavado con mayor rigurosidad.

[0333] Para el paneo de la solución, NPR1 se biotiniló, y se confirmó la actividad retenida de NPR1 biotinilado para la unión a ANP. Durante el paneo de la solución, el fago que exhibe Fab y el NPR1–hFc biotinilado se incubaron en solución, lo que facilitó la accesibilidad del antígeno por el fago. Se bloqueó una cantidad apropiada de perlas de estreptavidina y, en paralelo, se bloqueó una cantidad apropiada de anticuerpos de fagos. Durante el bloqueo de fago, se agregaron globulina γ humana, el hNPR3–hFc contraobjetivo y el péptido enlazador Bandera–TEV al tampón de bloqueo para evitar la selección de anticuerpos contra la etiqueta hFc, el contraobjetivo o el péptido enlazador. Para la eliminación de fago de unión a estreptavidina, biotina, o perlas, se realizaron

etapas de preadsorción de partículas de fago bloqueadas usando perlas de estreptavidina bloqueadas con y sin antígeno biotinilado irrelevante acoplado. Posteriormente, se añadió complejo NPR1–hFc / NPR1–hFc–ANP biotinilado a las partículas de fago previamente adsorbidas y bloqueadas, y se permitió que los anticuerpos de fago se unieran al antígeno en solución. Para el enriquecimiento de la unión de fagos de anticuerpos al sitio de unión a ANP de NPR1 (anticuerpos competitivos con ANP), se añadió el complejo NPR1–ANP preformado a la solución de bloqueo de fagos, o se usó el péptido de ANP para la elución del fago unido. De este modo, el péptido ANP se usó por lo menos en un exceso molar de 250 veces respecto del antígeno NPR1 o las células que expresan NPR1. Los complejos de fago–antígeno se capturaron usando perlas de estreptavidina bloqueadas, y las partículas de fago unidas a las perlas de estreptavidina se recogieron con un separador magnético. Los fagos unidos inespecíficamente se lavaron mediante varios pasos de lavado. Los fagos unidos específicamente se eluyeron de las perlas de estreptavidina. El eluato se transfirió a un cultivo de *E. coli* para la infección de fagos. La segunda y tercera ronda de paneo de solución sobre la base de perlas se realizaron de acuerdo con el protocolo de la primera ronda de paneo. Las cantidades de antígeno disminuyeron, y se aplicaron condiciones de lavado con mayor rigurosidad.

[0334] Para el paneo de células completas, se bloqueó una cantidad apropiada de anticuerpos de fagos. Durante el bloqueo del fago, se añadió hNPR3–hFc contraobjetivo al tampón de bloqueo para evitar la selección de anticuerpos contra el contraobjetivo. Paralelamente, se bloquearon una cantidad apropiada de células objetivo que expresaban NPR1 y una cantidad apropiada de células de adsorción sin expresión de antígeno (células parentales) por grupo de fagos. Las células objetivo bloqueadas se centrifugaron, se resuspendieron en las partículas de fago prebloqueadas, y se permitió que los anticuerpos de fago se unieran al NPR1 presentado en la célula. Los complejos de fago–células se lavaron varias veces. Para el enriquecimiento de la unión de fagos de anticuerpos al sitio de unión a ANP de NPR1 (anticuerpos competitivos con ANP), se añadió el complejo NPR1–ANP preformado a la solución de bloqueo de fagos, o se usó el péptido ANP para la elución del fago unido. De este modo, el péptido ANP se usó por lo menos en un exceso molar de 250 veces respecto del antígeno NPR1 o las células que expresan NPR1. Los fagos específicamente unidos se eluyeron de las células objetivo. Después de la centrifugación, el sobrenadante (eluato) se aplicó a las células de adsorción para eliminar la unión del fago a las moléculas de la superficie celular distintas

del antígeno objetivo (posadsorción). El sobrenadante final se transfirió a un cultivo de *E. coli* para la infección de fagos. La segunda y tercera rondas del paneo de células completas se realizaron de acuerdo con el protocolo de la primera ronda de paneo. Se aplicaron condiciones de lavado con mayor rigurosidad.

[0335] Los resultados de las rondas de paneo se subclonaron posteriormente en vectores de expresión bacterianos, y se usaron lisados bacterianos (BEL) para el cribado primario y secundario. Los resultados se analizaron para determinar la unión a NPR1 humano y de rata durante el cribado primario (sobre la base de ELISA). Los clones que se unieron a NPR3 humano se deseleccionaron. El cribado secundario se realizó en células CHO–K1 que expresaban hNPR1. Se realizaron cribados adicionales con respecto a la competición y unión de ANP únicamente en presencia de ANP. Aproximadamente 1700 clones cumplieron los criterios de selección de cribado, y se seleccionaron 760 clones para la secuenciación. La secuenciación de 760 clones dio como resultado 210 aciertos únicos de HCDR3, cuyas propiedades de unión se resumen en la Tabla 6. De estos clones, 72 demostraron una competición con ANP significativa, mientras que 7 clones se unieron solo en presencia de ANP

**Tabla 6. Propiedades de unión de 210 aciertos únicos de HCDR3 (HuCAL®).**

| Número de candidatos únicos HCDR3 | | | Unión a | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | hNPR1 | rNPR1 | células expresan hNPR1 |
| 210 de los cuales 7 clones solo se unen en presencia de ANP | 47 reactividad cruzada humana / rata | 28 unidores células reactividad cruzada humano / rata | Sí | Sí | Sí |
| | | 19 reactividad cruzada humano / rata (sin unión a células) | Sí | Sí | No |
| | 156 específicos humano | 53 unidores células específicas humanas | Sí | No | Sí |
| | | 103 específicos humanos (sin unión a células) | Sí | No | No |

Ejemplo 2: Reformateado de anticuerpo, expresión y purificación.

[0336] Después de la confirmación de la unión, los dominios VH y VL de los 210 clones únicos HCDR3 se subclonaron en un vector con una región constante de IgG humana. Se seleccionaron 180 de los 210 clones para la expresión, y 166 de los 180 pasaron el control de calidad de producción. Se caracterizaron con respecto a la unión a líneas celulares pertinentes y actividad funcional. Luego se seleccionaron 40 de los 166 candidatos para la producción a escala exploratoria, y 31 de estos candidatos se caracterizaron en detalle como se muestra a continuación con respecto a la unión a antígenos y líneas celulares pertinentes, competición ANP y funcionalidad en un ensayo de producción de cGMP sobre la base de células.

[0337] Para la producción de los candidatos de IgG, las células eucariotas HKB11 se transfectaron con ADN de vector de expresión de mamífero que codificaba cadenas pesada y ligera de IgG. Los sobrenadantes del cultivo celular se cosecharon en momentos apropiados y se sometieron a cromatografía de afinidad de proteína A. Si fue necesario, se realizó un segundo paso de purificación para eliminar los agregados. El intercambio de tampón se realizó a 1x PBS de Dulbecco (pH 7,2), y las muestras se filtraron estériles (tamaño de poro de 0,2 µm).

Ejemplo 3: Unión a antígeno, competición de ANP y producción de cGMP celular – Candidatos de HuCAL®.

[0338] Las 31 IgG que pasaron el control de calidad de producción a escala exploratoria se probaron mediante ELISA para determinar la unión a los siguientes antígenos: NPR1 humano, mutante NPR1 humano constitutivamente activo (W74R), NPR1 de rata y NPR3 humano (contraobjetivo). Los clones también se probaron mediante citometría de flujo para la unión a células CHO K1 que expresan NPR1 humano en ausencia y presencia de ANP y en células CHO K1 parentales. Las propiedades de unión de los cinco candidatos funcionales se muestran en la Figura 1 y la Figura 2.

[0339] Se probaron las mismas 31 IgG para la competición con ANP usando un ensayo sobre la base de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) en el que los anticuerpos específicos de NPR1 compitieron con ANP para unirse a NPR1. En este ensayo sobre la base de FRET (ver Figura 3), se usó estreptavidina marcada con Eu (para la medición de IgG) o anticuerpo anti–hFc marcado con Eu (para la medición de FabCys) como donante de energía, mientras que se usó ANP marcado con Cy5 como un aceptador (para todas las mediciones). La señal fluorescente resultante fue disminuida por los anticuerpos competitivos ANP. El ensayo se realizó de la siguiente manera: los

anticuerpos se mezclaron con NPR1 y se incubaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición del donante marcado con Eu y la incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió la solución Cy5–ANP. Después de una incubación adicional de 60 minutos, la lectura se realizó usando un TECAN Infinite M1000 Pro usando una longitud de onda de excitación de 317 nm y una longitud de onda de emisión de 665 nm. El porcentaje de competición ANP se calculó de acuerdo con las siguientes fórmulas:

$$\text{Relación*} = [(A_{665}\ \text{nm} / A_{620}\ \text{nm})*10^4]$$

$$\text{Relación} = (\text{Relación} * - \text{Relación}_{neg})$$

$$\text{Competición \%} = [100 - (\text{Relación} / (\text{Relación}_{pos}/100))]$$

$\text{Relación}_{neg}$: media valores de datos de Relación * de control sin NPR1

$\text{Relación}_{pos}$: media valores de datos de Relación de control sin agonista (tampón de reacción)

[0340] Quince de las 31 IgG eran ANP competitivas, pero solo dos de estos candidatos mostraron funcionalidad en el ensayo de cGMP (WW04 y WW06). Los otros tres candidatos funcionales WW01, WW02 y WW03 demostraron una competición ANP "negativa" en este ensayo, que indica la estabilización del complejo NPR1–ANP. Los resultados del ensayo FRET para los cinco candidatos funcionales se representan en la Figura 4.

[0341] Además, como se discutió anteriormente, las 31 IgG se probaron para determinar su actividad funcional en un ensayo de producción de cGMP celular usando células CHO–K1 que expresan NPR1 humano. Para la caracterización funcional de los anticuerpos seleccionados, se monitorizó la producción de guanosina cíclica 3',5'–monofosfato cíclico (cGMP) luego de la unión y estimulación de NPR1 expresado en la superficie celular de las células CHO–K1. El cGMP celular es un segundo mensajero importante que media en las actividades celulares y se sintetiza mediante NPR1 activado desencadenado por anticuerpos específicos de NPR1 o ANP. Por lo tanto, se usó un equipo de ensayo comercial (Cisbio Bioassays CisBio HTRF Assay Kit CisBio (Cat. # 62GM2PEB)). El ensayo se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante con pequeñas desviaciones. En resumen, las células se ajustaron a $1x10^5$ células/mL, se sembraron 20 µL/pocillo en placas de microvaloración de 96 pocillos y se incubaron durante la noche. Después de la adición de 10 µl/pocillo de los anticuerpos en diferentes concentraciones, la placa se incubó durante 30 minutos a 37°C para permitir la producción de cGMP. En

paralelo, se generó una curva estándar usando un calibrador (contenido en el equipo). Las células se lisaron, y se añadió una mezcla de cGMP–d2 y anti–cGMP–Criptato, y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La lectura se realizó usando un instrumento Tecan M1000 Pro usando una longitud de onda de excitación de 317 nm y una longitud de onda de emisión de 665 nm. La concentración de cGMP (Delta F [%]) se calculó de acuerdo con las siguientes fórmulas:

$$\text{Relación} = [(A_{665nm} / B_{620nm})*10^4]$$

$$\text{Media de Relación} = (\Sigma\text{relaciones} / 2)$$

$$\text{CV} = [(\text{Desviación típica} / \text{Media de relación})*100]$$

$$\text{Delta F} = [((\text{Calibrador o Relación muestra} – \text{Relación}_{neg}) / \text{Relación}_{neg})*100]$$

$\text{Relación}_{neg}$: control negativo

[0342] Se identificaron cinco candidatos con actividad funcional significativa utilizando el ensayo de cGMP celular: WW01, WW02, WW03, WW04 y WW06. Estos cinco candidatos eran funcionalmente activos y podían asignarse a diferentes métodos de acción. WW01, WW02 y WW03 pudieron estabilizar el complejo NPR1–ANP, mientras que se determinó que WW06 era competitivo con ANP. Todos estos candidatos se derivaron de los códigos iniciales de paneo 10 y 11 (con el objetivo del método de acción 2 o 3). Los resultados del ensayo para la producción celular de cGMP en ausencia o presencia de ANP 0,075 nM inducida por los cinco candidatos funcionales (formato IgG) se muestran en la Figura 5.

Ejemplo 4: Producción y caracterización de candidatos HuCAL® en formato FabCys.

[0343] Los clones funcionales también se probaron para establecer la funcionalidad en formato FabCys. Las células eucariotas HKB11 se transfectaron con ADN de vector de expresión de mamífero que codificaba cadenas pesada y ligera de FabCys con puentes de disulfuro. Los sobrenadantes del cultivo celular se cosecharon en momentos apropiados y se sometieron a la cromatografía de afinidad con iones metálicos usando una estación de manipulación de líquidos. El intercambio de tampón se realizó a 1x PBS de Dulbecco (pH 7,2), y las muestras se filtraron estériles (tamaño de poro de 0,2 µm).

[0344] Los cinco candidatos funcionales WW01, WW02, WW03, WW04 y WW06 se analizaron adicionalmente con respecto a sus afinidades monovalentes por NPR1 humano y de rata y el NPR3 humano contraobjetivo en ausencia y presencia de ANP en formato FabCys monovalente. Los resultados de la determinación de afinidad, el agrupamiento de epítopos y el ensayo de cGMP se resumen en la Tabla 7.

**Tabla 7. Resumen de datos de afinidad, epítopo y cGMP para WW01, WW02, WW03, WW04 y WW06 en formato FabCys.**

| Anticuerpo | Caracterización en formato FabCys monovalente | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Afinidad FabCys $K_D$ [nM] | | | | Epítopo | Ensayo cGMP conc. cGMP [nM] a 2µM FabCys | |
| | hNPR1 | hNPR1 + ANP | rNPR1 | rNPR1 + ANP | Agrup. en hNPR1 (complejo | Sin ANP | + 0,075 nM ANP |
| WW01 | – | 1,5 | – | 2,0 | B | 30 | 121 |
| WW02 | débil | débil | débil | débil | n. a. | 4 | 20 |
| WW03 | 1000 | 0,1 | 2600 | 1,0 | B | 32 | 108 |
| WW04 | 0,8 | 0,4 | 66 | 73 | A | 4 | 19 |
| WW06 | 5,3 | 12 | débil | débil | A | 281 | 251 |

[0345] Para los candidatos WW01 y WW03 no se observó unión, o ser observó una unión muy débil a NPR1 humano y de rata en ausencia de ANP, mientras que las afinidades en presencia de ANP estaban en el rango bajo de nanomolar a subnanomolar. Ambos compartieron el mismo agrupamiento de epítopo "B". La afinidad de los candidatos WW02 era demasiado débil para la determinación adecuada de los valores de $K_D$ y el agrupamiento de epítopo. WW04 y WW06 tenían afinidades en el rango nanomolar de dos dígitos a subnanomolar, que eran independientes de la presencia o ausencia de ANP. Ambos compartieron el mismo agrupamiento de epítopo "A". WW06 fue el único candidato que no exhibió reactividad cruzada de rata.

[0346] Mientras que para WW02, WW03 y WW04 no se observó unión al hNPR3 contraobjetivo en ausencia o presencia de ANP, se detectó una unión adicional al contraobjetivo para WW01 así como para WW06 en concentraciones más altas.

Ejemplo 5: Reformateo de candidatos HuCAL® en formato IgG.

[0347] La subclonación del vector FabCys en un vector IgG1_LALA para la expresión en células de mamífero se realizó mediante la amplificación de la inserción que codifica Fab

usando un cebador biotinilado y un cebador no biotinilado. El producto amplificado se unió a perlas de estreptavidina, se digirió usando enzimas de restricción y se lavó, para lograr la liberación de la inserción purificada, en el sobrenadante. La inserción se clonó en el vector aceptor, se transformó el ADN, y se controló la calidad de los clones individuales mediante PCR de colonias y secuenciación.

[0348] Los cinco candidatos funcionales WW01, WW02, WW03, WW04 y WW06 en formato IgG se caracterizaron como se describió anteriormente. Los datos de unión (ELISA, citometría de flujo, competición de ANP) y los datos funcionales (ensayo cGMP), así como las afinidades y los agrupamientos de epítopos se muestran en la Tabla 8. Curiosamente, WW06 tuvo una actividad funcional significativamente mayor en formato FabCys en comparación con el formato IgG como se muestra en la Figura 6.

**Tabla 8. Resumen de los datos de afinidad, epítopo y cGMP para WW01, WW02, WW03, WW04 y WW06 en formato IgG.**

| Anticuerpo | Caracterización en formato IgG bivalente | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Unión Elisa +/– 100 nM ANP IgG / $EC_{50}$ [nM] | | | | | | | | Citometría de flujo [S/BG] a 2 µM IgG | | Ensayo compet. ANP | Ensayo cGMP Conc. cGMP [nM] a 2µM IgG | |
| | hNPR1 | hNPR1 + 100 nM ANP | W74R | W74R + 100 nM ANP | rNPR1 | rNPR1 + 100 nM ANP | hNPR3 | hNPR3 _ + 100 nM ANP | hNPR1 CHO K1 | hNPR1 CHO KI + 100 nM ANP | competición ANP por IgG | Sin ANP | + 0,075 nM ANP |
| WW01 | sin unión específ. | 1,0 | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | 19,9 | 222,2 | No | 36 | 197 |
| WW02 | sin unión específ. | 531,6 | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | 2,0 | 17,4 | No | 6 | 85 |
| WW03 | 42,7 | 1,4 | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | 2,2 | 214,3 | No | 31 | 192 |
| WW04 | 2,5 | 4,2 | 3,5 | 1,8 | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | 1,9 | 46,6 | Sí | 8 | 107 |
| WW06 | 2,5 | 1,1 | 0,9 | 0,8 | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | sin unión espec. | 4,6 | 1,1 | Sí | 13 | 38 |

Ejemplo 6: Generación de genotecas de maduración HuCAL®.

[0349] Para aumentar la afinidad y la actividad biológica de los fragmentos de anticuerpos seleccionados (WW01, WW02, WW03, WW04 y WW06), las regiones LCDR3 y HCDR2 se intercambiaron en paralelo por casetes/módulos diversificados (Prassler et al. (2009): "Maduración por afinidad *in vitro* de anticuerpos HuCAL®: intercambio de región determinante de complementariedad y tecnología RapMAT"; *Inmunotherapy* 1 (4), págs. 571–583, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito), mientras que las regiones de marco se mantuvieron constantes. Los fragmentos Fab parentales se transfirieron del vector de expresión correspondiente a un vector de clonación de genoteca para la maduración por afinidad.

[0350] La generación de genotecas de maduración HuCAL® se realizó para cada candidato de maduración individualmente. Para la optimización de LCDR3, se eliminó un fragmento de ADN de aproximadamente 400 pb que codificaba para el LCDR3, el marco 4 así como la región constante de la cadena ligera, de la secuencia que codificaba el anticuerpo parental, mediante digestión de restricción. Para reducir el fondo de la secuencia parental no diversificada, el fragmento extirpado se reemplazó por una secuencia ficticia de aproximadamente 520 pb mediante ligadura, antes de la inserción de un repertorio de fragmentos de ADN que codificaban regiones LCDR3 diversificadas junto con el marco 4 y el dominio constante (casete LCDR3 diversificado), mediante digestión de restricción y ligadura.

[0351] En un segundo conjunto de genotecas, la secuencia que codificaba HCDR2 se diversificó, mientras que las regiones marco de conexión se mantuvieron constantes. Con el fin de reducir el fondo de la secuencia parental no diversificada, un fragmento de ADN de aproximadamente 150 pb que contenía la HCDR2 parental y las secuencias del marco 3 se reemplazó por una secuencia ficticia de aproximadamente 590 pb mediante digestión de restricción y ligadura, antes de la inserción del casete HCDR2 diversificado (incluido el marco 3), también, mediante digestión de restricción y ligadura.

[0352] Las diez genotecas de maduración se clonaron con éxito, y tenían tamaños de genoteca entre 9,2 x $10^8$ y 2,2 x $10^9$ ufc. Las mezclas de ligadura se electroporaron en células de *E. coli* de manera de producir > $10^8$ colonias independientes. La amplificación de la genoteca se realizó como se describió anteriormente (Rauchenberger et al. (2003): "Genoteca Fab combinatoria humana que produce anticuerpos específicos y funcionales contra el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblasto humano"; *J. Biol. Chem*., 278 (40), págs. 38194–38205, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia para este

fin). Para el control de calidad, se seleccionaron al azar aproximadamente 10–20 clones individuales por genoteca, y se secuenciaron.

[0353] Para la selección de candidatos mejorados por afinidad, el fago derivado de las genotecas de maduración se sometió a tres rondas de paneo de maduración como se describe más adelante. La rigurosidad del paneo se incrementó mediante etapas de lavado prolongadas. Además, se realizó una selección fuera de tasa (Hawkins et al. (1992): "Selección de anticuerpos de fago por afinidad de unión. Simulación de la maduración de afinidad". En *J. Mol. Biol.* 226 (3), págs. 889–896, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia para este propósito).

Ejemplo 7: Paneos y cribados – HuCAL®.

[0354] Las genotecas de maduración se usaron para cuatro estrategias de paneo de maduración diferentes. Las estrategias # 3 y # 4 apuntaban al enriquecimiento de progenies con afinidades mejoradas en comparación con los clones parentales. Además, las estrategias # 1 y # 2 apuntaban al enriquecimiento de clones con afinidades mejoradas para NPR1 en lugar de complejo NPR1–ANP. La razón detrás de esto fue la idea de generar candidatos que pudieran activar directamente NPR1 mediante un cambio conformacional. Durante el proceso de paneo, todas las genotecas de maduración se mantuvieron por separado. Las estrategias de paneo se resumen en la Tabla 9 en detalle. Los resultados de la tercera ronda de paneo se subclonaron posteriormente en un vector de expresión bacteriano, y se usaron lisados bacterianos (BEL) para el cribado SET.

Tabla 9: Descripción general de las estrategias de paneo de maduración de HuCAL®.

| Estrategia | Anticuerpos parentales | 1ra. ronda | 2da. ronda | 3ra. ronda | observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | WW01<br>WW02<br>WW03<br>WW04<br>WW06 | células CHO–K1 NPR1 | solución hNPR1 | células CHO–K1 NPR1 | Paneo de células/solución apuntado a mejorados candidatos |
| 2 | WW01<br>WW02<br>WW03<br>WW04 | células CHO–K1 NPR1 | solución complejo hNPR1–ANP– | células CHO–K1 NPR1 | Paneo de células/solución apuntado a mejorados candidatos |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | WW01<br>WW02<br>WW03<br>WW04 | solución complejo hNPR1–ANP– | células complejo CHO–K1 NPR1–ANP– | solución complejo hNPR1–ANP– | Solución/células apuntado a mejorado complejo NPR1–ANP– |
| 4 | WW04<br>WW06 | Preadsorción en complejo NPR1–ANP células CHO–K1 NPR1 | Preadsorción en complejo NPR1–ANP solución hNPR1 | Preadsorción en complejo NPR1–ANP células CHO–K1 NPR1 | Paneo de células/solución apuntado a mejorados competidores con ANP |

[0355] Las salidas de la 3ra. ronda de paneo se usaron para el cribado de Valoración de Equilibrio de Solución (SET). Se analizaron 88 clones por subcódigo (2640 clones en total) en el cribado SET para establecer la mejorada afinidad para el complejo hNPR1 y/o hNPR1–ANP en comparación con los clones parentales.

[0356] Durante el cribado SET, se identificaron 82 derivados mejorados únicos de HCDR2 o LCDR3. En comparación con sus clones parentales, las afinidades de los derivados WW01 y WW03 se mejoraron hasta 20 veces tanto para hNPR1 como para el complejo hNPR1–ANP. Las afinidades de los derivados WW04 no mejoraron significativamente, mientras que los derivados WW06 tuvieron afinidades mejoradas hasta 3 veces en comparación con el clon parental. Ver la Figura 7 (que muestra afinidades para hNPR1) y la Figura 8 (que muestra afinidades para el complejo hNPR1–ANP). Las afinidades ($K_D$ [pM]) se indican en el eje x debajo del nombre del clon parental, para ambas figuras.

Ejemplo 8: Caracterización de candidatos maduros – HuCAL®.

[0357] Setenta y cuatro de los 82 candidatos mejorados se subclonaron con éxito en formato FabCys, y 61 de los 74 clones pasaron el control de calidad de producción y se caracterizaron con respecto a la unión a antígenos pertinentes, unión a líneas celulares pertinentes, competición con ANP y actividad funcional, en el ensayo de producción de cGMP en comparación con sus clones parentales. Los 16 derivados de WW01 y los 27 derivados de WW03 tuvieron una unión y actividad funcional mejoradas hasta 20 veces. La mayoría de los derivados también mostraron una mejor unión y funcionalidad en presencia de ANP. Algunos derivados mostraron unión a W74R (mutante hNPR1 constitutivamente activo), lo que no fue cierto para los FabCys parentales. Uno de los

cuatro derivados de WW04 tuvo una actividad funcional y unión mejorada en dos veces, mientras que el resto se comportó como los FabCys parentales. Los 14 derivados de WW06 tuvieron mejorada unión para NPR1 y seguían siendo competitivos con ANP. Las actividades funcionales de 10 de las 14 progenies mejoraron hasta tres veces en comparación con los FabCys parentales. Algunos derivados mostraron reactividad cruzada de ratas, lo que no fue cierto para los FabCys parentales.

[0358] Después de la caracterización de FabCys, se seleccionaron otros 40 de los 61 derivados para la conversión de IgG y la caracterización adicional. Diez candidatos potenciales que se muestran en la Tabla 10 se analizaron con respecto a la unión a antígenos pertinentes, unión a líneas celulares pertinentes, competición con ANP y actividad funcional en el ensayo de producción de cGMP en comparación con sus clones parentales. Se analizaron adicionalmente mediante el ensayo 3P, y sus afinidades por NPR1 humano y de rata en ausencia y presencia de ANP se determinaron a través de la medición SET de $K_D$. Los anticuerpos derivados de WW01 y WW03 se analizaron en formato IgG, y los derivados de WW06, en formato FabCys.

[0359] Para el perfil del panel de proteína (Frese et al. (2013): "Un inmunoensayo automatizado para el perfil de especificidad temprano de anticuerpos"; mAbs 5 (2), pp. 279–287, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito). Se recubrieron 32 proteínas diferentes y controles en dos placas estándares de MSD de 384 pocillos en una concentración de 1,0 µg/mL a 4°C durante la noche. La solución de revestimiento se desechó, y las placas se bloquearon con 50 µL de BSA al 3% (p/v) en PBS durante una hora a temperatura ambiente en un agitador de placa de microvaloración (~ 500 rpm) seguido de tres pasos de lavado con 50 µL de tampón de lavado (PBS con 0,05% (v/v) Tween 20). Las muestras de anticuerpos se diluyeron a 100 nM y 10 nM en tampón de ensayo (PBS con BSA al 0,5% (p/v), Tween 20 al 0,05% (v/v). Como controles, se utilizaron un anticuerpo de referencia (Fab o IgG, de acuerdo con el formato de la muestra) y el tampón de ensayo. Se agregaron muestras y controles a 30 µL/pocillo y se incubaron durante tres horas a temperatura ambiente en un agitador de placa de microvaloración. Las placas se lavaron tres veces, y se añadieron 30 µl de anticuerpo de detección (Fab antihumano marcado con ECL) por pocillo y se incubaron durante una hora en un agitador de placa de microvaloración (~ 500 rpm). Después de lavar la placa MSD y agregar 35 µL/pocillo de tampón de lectura MSD T con tensioactivo, se detectaron señales de electroquimioluminiscencia utilizando un instrumento Sector

Imager 6000 (Meso Scale Discovery; Gaithersburg, MD, EE. UU.). Para la evaluación, las señales de la muestra de anticuerpo en una determinada proteína se dividieron por las señales respectivas del mAb de referencia, lo que dio como resultado una relación de unión (BR, conforme a sus siglas en inglés). Luego se calculó la relación de unión acumulativa (CBR, conforme a sus siglas en inglés) de todas las proteínas, excepto los controles (25 en total): CBR hasta 150 representaba un anticuerpo o fragmento del mismo sin unión no específica detectable. Los valores anteriores representaban un anticuerpo o fragmento del mismo con una unión no específica aumentada en comparación con un mAb de referencia.

**Tabla 10: Descripción general de candidatos HuCAL® maduros.**

| Anticuerpo maduro | Anticuerpo parental | CDR madura |
|---|---|---|
| XX01 | WW01 | HCDR2 |
| XX02 | WW06 | HCDR2 |
| XX03 | WW03 | HCDR2 |
| XX04 | WW03 | LCDR3 |
| XX05 | WW06 | HCDR2 |
| XX06 | WW03 | LCDR3 |
| XX07 | WW03 | LCDR3 |
| XX08 | WW01 | HCDR2 |
| XX10 | WW06 | HCDR2 |
| XX12 | WW03 | LCDR3 |

[0360] Además, los clones se probaron mediante ELISA para la unión a los siguientes antígenos: NPR1 humano, mutante NPR1 humano constitutivamente activo (W74R), NPR1 de rata, NPR3 humano (contraobjetivo), cada uno, en ausencia y presencia de ANP, y BSA Los clones también se analizaron por citometría de flujo para la unión a células CHO K1 que expresaban NPR1 humano en ausencia y presencia de ANP (100 nM) y a células CHO K1 parentales. Las propiedades de unión de los 10 candidatos se muestran en las Figuras 9 y 10. Los resultados de la competencia ANP para nueve de los candidatos se muestran en la Figura 11.

[0361] Los valores negativos para XX01, XX03, XX04, XX06, XX07 y XX12 sugieren una mejora de la unión de ANP por estos anticuerpos. La actividad funcional de los 10 candidatos se analizó utilizando el ensayo de producción de cGMP celular, y los

resultados se muestran en la Figura 12. Como se esperaba de los datos funcionales del clon parental WW06, sus derivados XX02, XX05 y XX10 mostraron actividad funcional débil o nula en el formato IgG, mientras que tuvieron una funcionalidad muy alta en formato FabCys monovalente.

[0362] Las afinidades por XX01–XX08, XX10 y XX12 en formato FabCys monovalente se determinaron mediante la medición SET de $K_D$. Los resultados se resumen en la Tabla 11 en comparación con las afinidades de los clones parentales (determinado en otro experimento a través de Biacore®). Las afinidades para NPR1 humano y de rata de los derivados WW01 y WW03 se mejoraron hasta 2300 veces, mientras que las afinidades para los complejos NPR1–ANP solo mejoraron ligeramente (5 veces máximo). Tuvieron afinidades entre 10 y 46 nM para hNPR1, y entre 100 y 300 pM, para el complejo hNPR1–ANP. Todas las progenies WW01 y WW03 mostraron reactividad cruzada de rata, con relaciones $K_D$ de rata/humano <5. Las afinidades de los derivados WW06 para NPR1 humano y el complejo hNPR1–ANP se mejoraron máximamente en 8 veces, y tuvieron valores de $K_D$ entre 1 y 5 nM, mientras que no se pudo observar unión a NPR1 de rata o complejo NPR1–ANP de rata.

**Tabla 11: Afinidades de los candidatos HuCAL® parentales y maduros.**

| Anticuerpo | Afinidad (medición SET) FabCys $K_D$ [nM] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | hNPR1 | hNPR1 + ANP | rNPR1 | rNPR1 + ANP |
| WW01 | débil | 1,5 | débil | 2,0 |
| XX01 | 43 | 0,3 | 1,4 | 0,5 |
| XX08 | 46 | 0,3 | 1,8 | 0,2 |
| WW03 | 1000 | 0,1 | 2600 | 1,0 |
| XX03 | 22 | 0,2 | 1,1 | 0,1 |
| XX04 | 32 | 0,1 | 3,3 | 0,3 |
| XX06 | 10 | 0,1 | 2,3 | 0,3 |
| XX07 | 21 | 0,2 | 2,9 | 0,5 |
| XX12 | 16 | 0,2 | 3,0 | 0,5 |
| WW06 | 5,3 | 12 | – | – |
| XX02 | 1,0 | 1,4 | – | – |
| XX05 | 3,2 | 5,1 | – | – |
| XX10 | 2,2 | 4,0 | – | – |

Ejemplo 9: Clonación cruzada y eliminación de PTM.

[0363] El clon parental WW03 tenía un sitio "DG" en HCDR2. La mayoría de los derivados de WW03 (26 de 27) se diversificaron en LCDR3. Solo un candidato (XX03) se diversificó en HCDR2, incluida la mutación de "DG" en "DK" en la posición de aminoácido 54 en la región variable de cadena pesada (véase, por ejemplo, la posición 54 de la SEQ ID NO: 122). Las cadenas ligeras de los clones diversificados LCDR3 funcionales se clonaron en forma cruzada con la cadena pesada de XX03, para diseñar estos clones sin pérdida de funcionalidad. Además, la mutación "DG" a "DK" se insertó en las cadenas pesadas originales de varios derivados diversificados LCDR3. En la tabla 12 se muestra una descripción general de los candidatos de clonación cruzada y de ingeniería y D54K ejemplares.

**Tabla 12: Descripción general de los clones de clonación cruzada VL–VH y de ingeniería D54K (derivados de WW03).**

| Anticuerpo | Origen cadena ligera | Origen cadena pesada |
|---|---|---|
| XX13 | XX06 | WW03 D54K |
| XX14 | XX09 | |
| XX15 | XX04 | XX03 |
| XX16 | XX06 | |
| XX17 | XX07 | |
| XX18 | XX09 | |
| XX19 | XX11 | |
| XX20 | XX12 | |

[0364] Los datos funcionales ejemplares de un clon cruzado (XX16) en comparación con el clon original (XX06) y ANP se muestran en la Figura 13. Todos los clones cruzados tuvieron una actividad funcional similar o incluso mejor en comparación con sus clones originales. XX16 incluso tuvo una concentración máxima de cGMP comparable al ANP del ligando natural en un estudio *in vitro* que analizó su actividad en células CHO transformadas con hNPR1 (ver Figura 14).

[0365] Los clones cruzados y de eliminación PTM se evaluaron para determinar su especificidad mediante el ensayo 3P. Ambos clones diseñados D54K, XX13 y XX14, mostraron unión no específica a varios antígenos, y fueron deseleccionados, mientras que ningún clon cruzado mostró unión no específica. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

**Tabla 13: Datos funcionales *in vitro* para XX15 y XX16.**

| Anti–cuerpo | Generación cGMP para células CHO que expresan NPR1 humano, de rata, macaco y NPR2 humano | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | hNPR1 EC50 (nM) +/– STDEV | hNPR1 Y max (% de ANP) +/– STDEV | rNPR1 EC50 (nM) +/– STDEV | rNPR1 Y max (% de ANP) +/– STDEV | cNPR1 EC50 (nM) +/– STDEV | cNPR1 Y max (% de ANP) +/– STDEV | hNPR2 EC50 (nM) | hNPR2 Y max (% de ANP) |
| XX16 | 3,2 +/– 0,4 | 97 +/– 1 | 8 +/– 2 | 94 +/– 8 | 12 +/– 2 | 86 +/– 2 | >500 | <1 |
| XX15 | 9,4 +/– 0,4 | 98 +/– 7 | 23 +/– 6 | 100 +/– 10 | 30 +/– 2 | 95 +/– 3 | >500 | <1 |
| XX18 | 40 +/– 10 | 110 +/– 10 | 26 +/– 9 | 99 +/– 8 | 50 +/– 10 | 90 +/– 5 | >500 | <1 |

Ejemplo 10: Estructura cristalina de anticuerpos anti–NPR1.

[0366] Se crearon estructuras cristalinas para varias moléculas en complejo con hNPR1 como se describe a continuación.

[0367] Para Fab03 – WW03, la construcción Fab de WW03 se acomplejó con el dominio extracelular de hNPR1 (C264T), con una relación molar de 2 moléculas Fab por cada 1 molécula de NPR1. El complejo se incubó durante 1 hora en el cuarto frío de oscilación y luego se cargó en una columna Superdex 200 16/60 en el tampón HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM. La proteína acomplejada se separó de un pico de agregado pequeño y el exceso de Fab y luego se concentró a 19,8 mg/mL. El complejo cristalizó en el grupo espacial P212121 y difractó a una resolución de 2,89 Å. El modelo fue construido usando reemplazo molecular con la estructura hNPR1 y una molécula Fab, construido iterativamente en Coot y refinado con Buster hasta un Rlibre de 21,7%.

[0368] Para Fab06 – WW06, la construcción Fab de WW06 se acomplejó con el dominio extracelular de hNPR1 (C264T) con una relación molar de 2 moléculas Fab por cada 1 molécula NPR1. El complejo se incubó durante 1 hora en el cuarto frío de oscilación y luego se cargó en una columna Superdex 200 16/60 en el tampón HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM. La proteína acomplejada se separó de un pico de agregado pequeño y el exceso de Fab y luego se concentró hasta aproximadamente 20,0 mg/mL. El complejo

cristalizó en el grupo espacial P212121 y difractó a una resolución de 2,17 Å. El modelo fue construido usando reemplazo molecular con la estructura hNPR1 y una molécula Fab, construido iterativamente en Coot y refinado con Buster a un Rlibre de 20,9%.

[0369] Para Fab16 – XX16, la construcción Fab de XX16 se acomplejó con el dominio extracelular de hNPR1 (C264T) con una relación molar de 2 moléculas Fab por cada 1 molécula NPR1. El complejo se incubó durante 1 hora en el cuarto frío de oscilación y luego se cargó en una columna Superdex 200 16/60 en el tampón HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM. La proteína acomplejada se separó de un pico de agregado pequeño y el exceso de Fab y luego se concentró hasta aproximadamente 20,0 mg/mL. El complejo cristalizó en el grupo espacial P212121 y difractó a una resolución de 3,02 Å. El modelo fue construido usando reemplazo molecular con la estructura hNPR1 y una molécula Fab, construido iterativamente en Coot y refinado con Buster a un Rlibre de 24,4%.

[0370] La estructura cristalina de Fab06 en complejo con hNPR1 se muestra en la Figura 15. La Figura 16 muestra la conformación de ECD de hNPR1 como estaría en complejo con Fab06; se eliminaron los Fab06 de la imagen para revelar más claramente la conformación de hNPR1 inducida por la unión de Fab. Las estructuras que se muestran en las Figuras 15 y 16 explican la discrepancia entre los datos funcionales Fab e IgG que se muestran en la Figura 6. Los extremos C de Fab están separados en 180 grados, lo que impide que una IgG individual abarque un dímero de receptor. La estructura de hNPR1–ECD en complejo con ANP (que también se determinó como parte de este trabajo) se muestra para comparación en la Figura 17 (izquierda), y la estructura cristalina de Fab16 (el anticuerpo XX16 en formato Fab) en complejo con el dominio extracelular de hNPR1 (derecha). El Fab WW06 fue significativamente más potente (producción de cGMP) cuando se evaluó en células CHO que expresan hNPR1 W74R/C232T (mutante constitutivamente activo) en comparación con WT hNPR1 (Figura 18, paneles A y B), lo que sugiere que la mutación desestabiliza la conformación de cabeza a cabeza de NPR1 y facilita la unión de anticuerpo/activación del receptor.

Ejemplo 11: Paneo y cribado de la genoteca de fagos Ylanthia®.

[0371] Se realizaron seis estrategias de paneo, que reflejaron las estrategias más exitosas de los barridos iniciales (HuCAL®) o modificaciones de estas estrategias que apuntaban a métodos de acción específicos. Las estrategias de paneo se resumen en la Tabla 14 en detalle. Las estrategias # 2 y # 5 fueron idénticas a las estrategias realizadas en la campaña inicial de HuCAL®, y se seleccionaron porque los cinco candidatos funcionales

iniciales se derivaron de estas estrategias de paneo. Las estrategias # 3 y # 4 fueron variaciones de las estrategias iniciales con foco en hNPR1 alternando con células que expresan hNPR1. Además, se usó un mutante constitutivamente activo de NPR1 (W74R) como antígeno en las estrategias #1 y #6. Los lisados bacterianos (BEL) de las salidas de las rondas de 3er. paneo en el vector de visualización de fagos pYPDis se usaron directamente para cribados primarios y secundarios.

**Tabla 14: Descripción general de las estrategias de paneo – Ylanthia®.**

| Estrategia | 1ra. ronda | 2da. ronda | 3ra. ronda | Observaciones |
|---|---|---|---|---|
| 1 | captura W74R hNPR1 | captura W74R hNPR1 | captura W74R hNPR1 | Paneo captura Fc solo con mutante W74R activo |
| 2 | solución complejo hNPR1–ANP | captura complejo rNPR1–ANP | solución complejo hNPR1–ANP | Paneo solución/captura Fc apuntado al enriquecimiento de complejo NPR1–ANP |
| 3 | célula complejo CHO–K1 NPR–ANP– | solución complejo hNPR1–ANP | célula complejo CHO–K1 NPR–ANP | Paneo célula/solución apuntado al enriquecimiento de estabilizadores de complejo NPR1–ANP |
| 4 | solución hNPR1 | célula CHO–K1 NPR1 + elución ANP | solución hNPR1 + elución ANP | Solución/célula apuntado al enriquecimiento de competidores de ANP |
| 5 | preabsorción en complejo NPR1–ANP, guardar el fago no unido aún en solución, unir a hNPR1 en solución sin | preabsorción en complejo NPR1–ANP, guardar el fago no unido aún en solución, unir a hNPR1 en solución sin | preabsorción en complejo NPR1–ANP, guardar el fago no unido aún en solución, unir a hNPR1 en solución sin | Paneo de solución apuntado al enriquecimiento de competidores de ANP |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ANP y capturar complejos NPR1/fago | ANP y capturar complejos NPR1/fago | ANP y capturar complejos NPR1/fago | |
| 6 | célula CHO–K1 NPR1 | captura W74R hNPR1 | célula CHO–K1 NPR1 | Paneo célula/captura Fc con antígeno humano y mutante W74R activo |

[0372] Se analizaron las salidas de la 3ra. ronda de paneo para determinar la unión a antígenos y líneas celulares pertinentes. Se cribaron 368 clones por subcódigo (en total 4416 clones) en un cribado primario sobre la base de ELISA en NPR1 humano en ausencia y presencia de ANP, mutante hNPR1 constitutivamente activo (W74R) y hNPR3 humano contraobjetivo. El cribado primario produjo 810 aciertos, que se analizaron con respecto a la unión de líneas celulares pertinentes (células CHO–K1 que expresan NPR1 humano en ausencia y presencia de ANP, células CHO–K1 parentales) y NPR1 de rata en cribado secundario. En total, se seleccionaron 380 clones de cribado primario y secundario para la secuenciación, con prioridad para la unión exclusiva al complejo NPR1–ANP, buena unión celular y reactividad cruzada de ratas. La secuenciación de VL y VH produjo 138 clones únicos de HCDR3 con diferentes propiedades de unión (Tabla 15). De estos clones, seis se unieron solo en presencia de ANP.

**Tabla 15: Propiedades de unión de los aciertos únicos HCDR3 – Ylanthia®**

| Número de candidatos únicos | | | Unión a: | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | hNPR1 | rNPR1 | células que expresan hNPR1 |
| 140 (de los cuales 6 clones se unieron solo en presencia de ANP) | 53 reactivos cruzados de rata/humano | 2 unidores células reac. cruzada de rata/humano | Sí | Sí | Sí |
| | | 51 reac. cruzado rata/humano (sin unión a células) | Sí | Sí | No |
| | 79 específicos humanos | 14 unidores células específicas humanas | Sí | No | Sí |
| | | 65 específicos humanos (sin unión a células) | Sí | No | No |

[0373] Dado que el candidato WW06 derivado de los paneos iniciales de HuCAL® fue significativamente más activo en formato FabCys en comparación con el formato IgG, el cribado funcional se realizó en formato FabCys en lugar de formato IgG.

[0374] La subclonación de 138 clones únicos de HCDR3 en el formato FabCys se realizó a través de YClone®. Ciento once de los 138 clones se convirtieron con éxito al formato FabCys, y se seleccionaron 95 clones para su posterior análisis. Noventa y dos de los 95 FabCys pasaron el control de calidad de producción y fueron analizados en detalle. Posteriormente, 30 de los 92 clones con las propiedades más prometedoras fueron seleccionados para la conversión de IgG a través de AmplyFly®, expresión de escala exploratoria y S–DAS. Veinticuatro de las 30 IgG pasaron el control de calidad de producción y se analizaron en detalle.

[0375] Todos los 92 FabCys y 24 IgG se evaluaron para la unión a antígenos pertinentes mediante ELISA, y líneas celulares pertinentes, mediante citometría de flujo. Además, los clones se evaluaron para la competencia de ANP y la actividad funcional en el ensayo de producción de cGMP celular. Se identificaron ocho candidatos funcionales y se analizaron para determinar su especificidad en el ensayo de perfilaje de panel de proteína (ensayo 3P) en formato IgG. A modo de comparación, se analizó uno de los candidatos funcionales de la campaña inicial (WW03). YY02 e YY03 mostraron baja unión no específica; e YY01, YY04, YY05, YY06, YY07 y WW03 no mostraron unión no específica en este ensayo. Los 92 FabCys y las 24 IgG se evaluaron mediante ELISA para determinar la unión de los siguientes antígenos: NPR1 humano, mutante NPR1 humano constitutivamente activo (W74R), NPR1 de rata, NPR3 humano (contraobjetivo) en ausencia o presencia de ANP (100 nM) y antígenos irrelevantes. Los clones también se evaluaron mediante citometría de flujo para la unión en células CHO K1 que expresan NPR1 humano en ausencia y presencia de ANP y en células CHO K1 parentales. Las propiedades de unión de los siete candidatos funcionales en formato IgG se muestran en las Figuras 19 y 20. Todos los 92 FabCys y 24 IgG se evaluaron para la competencia ANP. Veintidós de 92 FabCys y 12 de 24 IgG mostraron una competencia ANP significativa > 70% en una concentración de FabCys/IgG 1 µM. Los resultados de los siete candidatos funcionales en formato IgG se muestran en la Figura 21. YY02, YY05, YY06 y YY07 mostraron una clara competencia ANP. YY03 e YY04 mostraron una competencia ANP "negativa" en este ensayo, lo que indica la estabilización del complejo NPR1–ANP.

[0376] Las 92 FabCys y las 24 IgG se evaluaron para determinar su actividad funcional en el ensayo de producción de cGMP celular usando células CHO–K1 que expresan NPR1 humano en presencia y ausencia de ANP. Ocho de los 92 FabCys y los mismos 8 de 24 IgG eran funcionalmente activos, y podían asignarse a los diferentes métodos de acción. Cinco de los ocho clones mostraron una actividad funcional mucho mayor en presencia de ANP, incluidos YY01, YY02, YY03 e YY04. Otros tres clones se comportaron independientes de ANP en el ensayo funcional, a saber, YY05, YY06 e YY07. Los ocho clones se derivaron de las estrategias de paneo # 2, # 3 y # 5, por lo que # 2 y # 5 fueron repeticiones exactas de las estrategias iniciales de paneo HuCAL® # 10 y # 11, lo que condujo a la identificación de los cinco clones funcionales de la campaña inicial de HuCAL®. Los resultados del ensayo cGMP para siete candidatos funcionales en formato IgG se muestran en la Figura 22. Como se vio anteriormente para el candidato WW06 derivado de la campaña inicial HuCAL®, las actividades funcionales de los candidatos YY05 e YY07 aumentaron significativamente en formato FabCys monovalente en comparación con el formato bivalente de IgG (Figura 23).

[0377] Los siete candidatos funcionales YY01–YY07 se analizaron con respecto a sus afinidades monovalentes por NPR1 humano y de rata en ausencia y presencia de ANP en formato FabCys monovalente. Los resultados de la determinación de afinidad y el agrupamiento de epítopo se resumen en la Tabla 16.

**Tabla 16: Caracterización en formato FabCys monovalente – Ylanthia®.**

| Anticuerpo | Caracterización en formato FabCys monovalente | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Afinidad FabCys $K_D$ [nM] | | | | | Agrupamiento de epítopo FabCys | ensayo cGMP conc. cGMP [nM] a 1 µM FabCys |
| | hNPR1 | hNPR1 + ANP | rNPR1 | rNPR1 + ANP | Agrupam. en hNPR1 (complejo –ANP) | Sin ANP | + 0,075 nM ANP |
| YY01 | – | 16 | – | 14 | B | 15 | 46 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| YY02 | 45 | 1,1 | 280 | 4,4 | B | – | – |
| YY03 | – | 0,1 | 0,1 | 0,1 | B | – | – |
| YY04 | 4,9 | 1,1 | – | 1 | B | 18 | 67 |
| YY05 | 0,9 | 350 | 700 | 16000 | A | 207 | 227 |
| YY06 | 0,5 | 1 | 1600 | 1400 | C | 20 | 75 |
| YY07 | 1,8 | 590 | – | – | A | 77 | 88 |

[0378] Las afinidades estaban en el rango bajo nM a bajo µM y dependían fuertemente de la presencia o ausencia de ANP. Cuatro de los siete candidatos funcionales mostraron una unión significativamente mejorada en presencia de ANP (YY01, YY02, YY03 e YY04). YY05 e YY07 compitieron con ANP por unirse a NPR1 y mostraron afinidades mucho más altas en ausencia de ANP. Las afinidades de YY06 fueron independientes de ANP. Algunos candidatos exhibieron una unión no específica a la célula de flujo de referencia, mientras que otros tuvieron afinidades tan altas que sus valores de $K_D$ se acercaron al límite del ensayo. YY01, YY02, YY03 y YY04 comparten un agrupamiento de epítopo, que es el mismo que para WW03 de la campaña inicial de HuCAL®. YY05 e YY07 comparten otro agrupamiento de epítopos, que es el mismo que para WW06 de la campaña inicial de HuCAL®. YY06 se une a un único agrupamiento de epítopos.

Ejemplo 12: Reformateo a IgG – Ylanthia®.

[0379] La subclonación de los candidatos Ylanthia® del vector FabCys en el vector IgG1_LALA para la expresión en células de mamífero se realizó mediante la amplificación de la inserción que codifica Fab usando dos cebadores biotinilados. El producto amplificado se unió a perlas de estreptavidina, se digirió usando enzimas de restricción y se lavó, dando como resultado la liberación de la inserción purificada en el sobrenadante. La inserción se clonó en el vector aceptor, se transformó el ADN, y se controló la calidad de los clones individuales mediante PCR y secuenciación de colonias.

[0380] Se seleccionaron cinco candidatos Ylanthia® para la maduración por afinidad. YY01 e YY04 estabilizan el complejo NPR1–ANP, YY06 se comporta de manera independiente de ANP, e YY05 e YY07 son competitivos con ANP. Los datos de unión (ELISA, citometría de flujo, competencia ANP), datos funcionales (ensayo cGMP), afinidades y agrupamiento de epítopos se muestran en la Tabla 17.

**Tabla 17. Resumen de datos de afinidad, epítopo y cGMP para YY01, YY04, YY08, YY06 e YY07 en formato IgG.**

| Anticuerpo | Caracterización en formato IgG bivalente |
|---|---|

| | Elisa +/– 100 nM ANP IgG unión, a 1 µM IgG | | | | | | | | Citometría de flujo [S/BG] a 1 µM IgG | | Ensayo de competición ANP | Ensayo cGMP, conc. cGMP [nM] a 1 µM IgG | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | hNPR1 | hNPR1 + 100 | W74R | W74R + 100 | rNPR1 | rNPR1 + 100 | hNPR3 | hNPR3 _+ | hNPR1 CHO | hNPR1 CHO | competición ANP por IgG | Sin ANP | + 0,075 nM |
| YY01 | 54 | 76 | 33 | 53 | 26 | 50 | 18 | 6 | 35 | 21 | sí | 5 | 14 |
| YY04 | 31 | 60 | 11 | 13 | 8 | 54 | 69 | 18 | 2 | 33 | no | 10 | 15 |
| YY05 | 81 | 32 | 69 | 23 | 11 | 16 | 7 | 4 | 15 | 5 | sí | 13 | 15 |
| YY06 | 91 | 102 | 83 | 86 | 3 | 4 | 6 | 6 | 26 | 18 | sí | 12 | 15 |
| YY07 | 68 | 24 | 53 | 20 | 3 | 3 | 6 | 5 | 8 | 44 | sí | 4 | 9 |

Ejemplo 13: Generación de genotecas de maduración Ylanthia®.

[0381] Para aumentar la afinidad y la actividad biológica y reducir la no especificidad de los anticuerpos candidatos seleccionados, las regiones LCDR3 y HCDR1/HCDR2 se optimizaron en paralelo usando módulos de maduración Ylanthia® diversificados (YMM) generados previamente con tecnología Slonomics® (van den Brulle et al. (2008): "Una nueva tecnología de fase sólida para la síntesis de genes de alto rendimiento"; Biotechniques 45 (3), pp. 340–343, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito).

[0382] La clonación de las genotecas de maduración se realizó en vectores que codificaban los fragmentos Fab parentales. La generación de las genotecas de maduración se realizó para cinco anticuerpos parentales (YY01, YY04, YY05, YY06 e YY07). Para la generación de la genoteca, todos los candidatos de maduración fueron tratados individualmente. Las genotecas de maduración se clonaron con éxito y tuvieron tamaños de genoteca entre 6,2 x $10^8$ y 4,5 x $10^9$ ufc.

[0383] A fin de monitorear la eficacia de la clonación, las HCDR1/2 y LCDR3 parentales fueron reemplazadas por rellenos MBP antes de la inserción del YMM diversificado. Los fragmentos de vector digerido se ligaron con un exceso molar de 2 veces de los fragmentos de inserción que portaban las HCDR1/2 o LCDR3 diversificadas. Las mezclas de ligación se electroporaron en células de *E. coli* para producir > $10^8$ colonias independientes. La amplificación de la genoteca se realizó como se describe en la literatura (Tiller et al. (2013): "Una genoteca de anticuerpos Fab humanos completamente sintética sobre la base de emparejamientos de estructuras VH/VL fijas con propiedades biofísicas favorables"; *mAbs* 5 (3), págs. 445– 470, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia para este propósito). Para control de calidad, se seleccionaron al azar aproximadamente 10–20 clones individuales por genoteca, y se secuenciaron.

Ejemplo 14: Paneos y cribados – Ylanthia®.

[0384] Las nueve genotecas de maduración se usaron para cuatro estrategias diferentes de paneo de maduración, que tenían como objetivo el enriquecimiento de las progenies con afinidades mejoradas en comparación con los clones parentales. Además, el material de rata se incluyó cuando fue apropiado, y los paneos se realizaron con altas rigurosidades relacionadas con la concentración de antígeno y las condiciones de lavado. Durante el proceso de paneo, las genotecas de YY01 e YY04 (solo LCDR3), así como YY05 e YY07 se agruparon, mientras que las genotecas de YY06 se mantuvieron por separado. Las estrategias de paneo se resumen en la Tabla 18 en detalle. Los lisados bacterianos (BEL) de las salidas después de la tercera ronda de paneo se usaron directamente para un cribado previo sobre la base de ELISA y para el cribado SET.

**Tabla 18: Descripción general de las estrategias de paneo de maduración de Ylanthia®.**

| Estrategia | Anticuerpos parentales | 1ra. ronda | 2da. ronda | 3ra. ronda | observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | YY01 / YY04 | solución complejo hNPR1–ANP | solución complejo rNPR1–ANP | solución complejo hNPR1–ANP– | Paneo de solución apuntado al enriquecimiento de estabilizadores |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | de complejo NPR1–ANP– |
| 2 | YY06 | solución complejo hNPR1–ANP | solución complejo hNPR1–ANP– | solución complejo hNPR1–ANP– | Paneo de solución apuntado al enriquecimiento de estabilizadores de complejo NPR1–ANP |
| 3 | YY06<br><br>YY05 / YY07 | Preadsorción en complejo NPR1–ANP solución hNPR1 | Preadsorción en complejo NPR1–ANP<br><br>solución hNPR1 | Preadsorción en complejo NPR1–ANP<br><br>solución NPR1 | Paneo de solución apuntado al enriquecimiento de competidores de ANP |
| 4 | YY05 / YY07 | Preadsorción en complejo NPR1–ANP solución hNPR1 | Preadsorción en complejo NPR1–ANP<br><br>solución hNPR1 | Preadsorción en complejo NPR1–ANP<br><br>solución rNPR1 | Paneo de solución apuntado al enriquecimiento de competidores de ANP |

[0385] Las salidas de las terceras rondas de paneo se usaron para un cribado previo sobre la base de ELISA para asegurar que solo los clones que se unen a NPR1 y/o complejo NPR1–ANP se seleccionaran para un cribado adicional de valoración de equilibrio de solución (SET). Se analizaron 880 clones en total en el cribado SET para detectar la mejorada afinidad para hNPR1 y/o el complejo hNPR1–ANP en comparación con los clones parentales.

[0386] Durante el cribado de SET, se identificaron 263 derivados mejorados únicos de HCDR1//2 o LCDR3, que produjeron 112 clones únicos después de la secuenciación y conversión al formato IgG1_LALA. En comparación con sus clones parentales, las

afinidades de los derivados YY05 e YY07 no mejoraron para NPR1, pero sí mejoraron hasta 200 veces para el complejo NPR1–ANP. Los derivados de YY01 tuvieron afinidades similares al clon parental YY04, cuyos derivados solo tuvieron afinidades ligeramente mejoradas. Las afinidades de los derivados YY06 se mejoraron de 4 a 40 veces para NPR1, y de 7 a 70 veces, para el complejo NPR1–ANP. Ver la Figura 24 (que muestra afinidades para hNPR1) y la Figura 25 (que muestra afinidades para el complejo hNPR1–ANP). Las afinidades ($K_D$ [pM]) se indican en el eje x debajo del nombre del clon parental, para ambas figuras.

**Ejemplo 15: Caracterización de candidatos maduros – Ylanthia®.**

[0387] Se seleccionaron 95 de 112 candidatos mejorados para la producción avanzada. Setenta y siete de los 95 clones pasaron el control de calidad de producción y se caracterizaron con respecto a la unión a antígenos pertinentes, unión a líneas celulares pertinentes y actividad funcional en el ensayo de producción de cGMP en comparación con sus clones parentales. Después de la caracterización detallada de IgG, se seleccionaron 17 candidatos (detallados en la Tabla 19), producidos en la producción de IgG a escala exploratoria, y analizados adicionalmente mediante el ensayo 3P. Además, se convirtieron al formato FabCys para su determinación de afinidad en NPR1 humano y de rata en ausencia y presencia de ANP a través de la medición $K_D$ SET.

**Tabla 19: Descripción general de los candidatos Ylanthia®.**

| Anticuerpo madurado | Anticuerpo parental | CDR madurada |
|---|---|---|
| ZZ01 | YY07 | LCDR3 |
| ZZ02 | YY05 | LCDR3 |
| ZZ03 | YY07 | LCDR3 |
| ZZ04 | YY07 | LCDR3 |
| ZZ05 | YY07 | LCDR3 |
| ZZ06 | YY07 | LCDR3 |
| ZZ07 | YY07 | LCDR3 |
| ZZ08 | YY07 | LCDR3 |
| ZZ09 | YY05 | HCDR1+2 |
| ZZ10 | YY05 | HCDR1+2 |
| ZZ11 | YY04 | LCDR3 |
| ZZ12 | YY01 | HCDR1+2 |

| | | |
|---|---|---|
| ZZ13 | YY01 | HCDR1+2 |
| ZZ14 | YY06 | HCDR1+2 |
| ZZ15 | YY06 | HCDR1+2 |
| ZZ16 | YY06 | HCDR1+2 |
| ZZ17 | YY06 | HCDR1+2 |

[0388] Las afinidades para 16 de los candidatos Ylanthia® maduros (en formato FabCys monovalente) se determinaron mediante la medición SET y/o mediante Octet. Los resultados se resumen en las Tablas 20 y 21 a continuación en comparación con las afinidades de los clones parentales.

**Tabla 20: Resumen de datos de afinidad (SET) para YY01, YY06, ZZ12, ZZ13, ZZ15, ZZ16 y ZZ17 en formato FabCys.**

| Anticuerpo | Afinidad (medición SET) FabCys $K_D$ [nM] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | hNPR1 | hNPR1 + ANP | rNPR1 | rNPR1 + ANP | Observación |
| YY01 | – | 16,00 | – | 14,00 | Determinación $K_D$ por Octet |
| ZZ12 | 6,70 | 0,32 | 2,10 | 1,40 | |
| ZZ13 | 9,90 | 1,30 | 2,30 | 1,40 | |
| YY04 | 4,90 | 1,10 | – | 1,00 | Determinación $K_D$ por Octet |
| ZZ11 | 46,00 | 2,40 | 21,00 | 18,00 | |
| YY05 | 0,90 | 350,00 | 700,00 | 16000,00 | Determinación $K_D$ por Octet; límite de ensayo alcanzado |
| ZZ02 | 0,37 | 0,58 | – | – | |
| ZZ09 | 0,49 | 0,57 | – | – | |
| ZZ10 | 0,52 | 1,40 | – | – | |
| YY06 | 0,50 | 1,00 | 1600,00 | 1400,00 | Determinación $K_D$ por Octet |
| ZZ15 | 0,053 | 0,074 | – | – | |
| ZZ16 | 0,040 | 0,034 | 62,00 | 51,00 | |
| ZZ17 | 0,046 | 0,050 | 52,00 | 36,00 | |
| YY07 | 1,80 | 590,0 | – | – | |
| ZZ01 | 0,65 | 0,85 | – | – | |
| ZZ03 | 0,75 | 1,30 | – | – | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ZZ04 | 0,30 | 0,38 | – | – | |
| ZZ05 | 0,74 | 1,20 | – | – | |
| ZZ06 | 0,35 | 0,50 | – | – | |
| ZZ07 | 0,62 | 1,50 | – | – | |
| ZZ08 | 0,57 | 1,30 | – | – | |

**Tabla 21: Resumen de datos de afinidad (Octet) para YY01, YY06, ZZ12, ZZ13, ZZ15, ZZ16, y ZZ17 en formato FabCys.**

| Anticuerpo | Afinidad (medición Octet) FabCys $K_D$ [nM] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | hNPR1 | hNPR1 + ANP | rNPR1 | rNPR1 + ANP | Observación |
| YY01 | – | 26,00 | – | 8,80 | Unión heterogénea |
| ZZ12 | – | 0,04 | – | 0,10 | |
| ZZ13 | – | 0,14 | 66,00 | 0,10 | |
| YY06 | 0,62 | 0,80 | 100,00 | 38,00 | |
| ZZ15 | 0,26 | 0,19 | – | – | |
| ZZ16 | 0,14 | 0,11 | – | – | |
| ZZ17 | 0,16 | 0,09 | – | – | |

Ejemplo 16: Determinación de epítopos para anticuerpos agonistas competitivos con ANP y no competitivos con ANP.

[0389] La estructura cristalina del complejo Fab hNPR1 y XX16 se usó para identificar el epítopo Fab XX16 en hNPR1. La superficie de interacción en hNPR1 por Fab XX16 se formó mediante varias secuencias continuas y discontinuas (es decir, no contiguas) como se detalla en la Tabla 22. Estos residuos forman el epítopo conformacional tridimensional reconocido por Fab XX16.

[0390] Los resultados del mapeo del epítopo de XX16 Fab (ANP no competitivo) se muestran en la Tabla 22. Los residuos de hNPR1 se numeran sobre la base de la SEQ ID NO: 1 (P16066). Los residuos Fab se numeran en función de su secuencia de aminoácidos lineal. Los residuos de hNPR1 mostrados tienen por lo menos un átomo dentro de 5 Å de un átomo en el Fab XX16, para tener en cuenta las posibles interacciones mediadas por agua.

**Tabla 22. Mapeo de epítopos de Fab XX16.**

| **Anticuerpo Fab XX16** | **Antígeno (NPR1)** |
|---|---|

| Aminoácido | Número | Cadena | Aminoácido | Número | Cadena |
|---|---|---|---|---|---|
| SER | 31 | H | TRP | 106 | A |
| TYR | 32 | H | TRP | 106 | A |
| | | | TRP | 106 | B |
| TRP | 33 | H | ASN | 109 | A |
| GLU | 52 | H | HIS | 108 | A |
| | | | ASN | 109 | A |
| SER | 53 | H | GLU | 107 | A |
| | | | ASN | 109 | A |
| LYS | 54 | H | GLU | 107 | A |
| ASN | 56 | H | GLY | 33 | A |
| | | | ASN | 34 | A |
| | | | THR | 36 | A |
| | | | TRP | 76 | A |
| TYR | 57 | H | ASN | 34 | A |
| | | | TRP | 76 | A |
| | | | ASN | 109 | A |
| | | | PRO | 110 | A |
| | | | ALA | 111 | A |
| | | | VAL | 374 | A |
| | | | THR | 375 | A |
| PHE | 59 | H | THR | 375 | A |
| ARG | 100 | H | TRP | 106 | A |
| | | | ASP | 103 | B |
| | | | GLU | 107 | B |
| TYR | 101 | H | VAL | 102 | A |
| | | | TRP | 106 | A |
| | | | VAL | 102 | B |
| | | | ASP | 103 | B |
| | | | TRP | 106 | B |
| | | | GLU | 107 | B |
| SER | 102 | H | LYS | 105 | A |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | TRP | 106 | A |
| MET | 103 | H | VAL | 102 | A |
| | | | LYS | 105 | A |
| | | | TRP | 106 | A |
| | | | TRP | 132 | A |
| | | | LEU | 99 | B |
| | | | VAL | 102 | B |
| | | | ASP | 103 | B |
| ILE | 104 | H | LYS | 105 | A |
| | | | HIS | 131 | A |
| | | | TRP | 132 | A |
| | | | LEU | 99 | B |
| | | | ALA | 100 | B |
| | | | ASP | 103 | B |
| TYR | 105 | H | LYS | 105 | A |
| | | | TRP | 132 | A |
| SER | 106 | H | LYS | 105 | A |
| | | | HIS | 131 | A |
| | | | TRP | 132 | A |
| | | | ARG | 133 | A |
| TYR | 107 | H | LYS | 105 | A |
| | | | ASN | 109 | A |
| | | | PRO | 110 | A |
| | | | ALA | 111 | A |
| | | | VAL | 134 | A |
| | | | THR | 375 | A |
| ASP | 113 | H | GLU | 107 | B |
| ARG | 18 | L | GLN | 336 | B |
| SER | 30 | L | GLU | 86 | B |
| | | | ASN | 87 | B |
| | | | ALA | 88 | B |
| SER | 31 | L | SER | 84 | B |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | GLU | 86 | B |
| TYR | 32 | L | HIS | 131 | A |
| TYR | 49 | L | ASP | 103 | B |
| | | | LEU | 104 | B |
| | | | GLU | 107 | B |
| | | | HIS | 108 | B |
| SER | 52 | L | LEU | 43 | B |
| | | | LEU | 82 | B |
| THR | 53 | L | VAL | 81 | B |
| | | | LEU | 82 | B |
| | | | GLY | 83 | B |
| | | | LEU | 104 | B |
| | | | HIS | 108 | B |
| LEU | 54 | L | ARG | 79 | B |
| | | | VAL | 81 | B |
| | | | HIS | 108 | B |
| GLN | 55 | L | GLU | 107 | B |
| | | | HIS | 108 | B |
| SER | 56 | L | GLU | 107 | B |
| | | | HIS | 108 | B |
| VAL | 58 | L | ARG | 79 | B |
| PRO | 59 | L | ARG | 79 | B |
| SER | 60 | L | ARG | 79 | B |
| SER | 65 | L | THR | 44 | B |
| GLY | 66 | L | THR | 44 | B |
| SER | 67 | L | THR | 44 | B |
| | | | GLU | 86 | B |
| | | | ASN | 87 | B |
| SER | 76 | L | GLN | 336 | B |
| TRP | 92 | L | HIS | 131 | A |
| | | | ARG | 133 | A |
| | | | ALA | 88 | B |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ARG | 93 | L | ARG | 133 | A |
| | | | GLU | 378 | A |
| LYS | 94 | L | ASP | 376 | A |

[0391] Los residuos de epítopos críticos para la unión de Fab XX16 y NPR1, que se determinaron usando análisis estructural y datos de maduración para afinidad, incluyen (primer nivel) 99–103, 105–111, 131–133, 378; y (segundo nivel): 33–34, 76, 82, 104, 374–375. Los aminoácidos 99–103 de NPR1 (SEQ ID NO: 1) comprenden tanto un espinazo E106 que permitió la maduración para afinidad por D54K en HCDR2, como W106 de ambos promotores NPR1 que sujetan Y101 de HCDR3. Ciertos residuos de epítopos críticos se muestran en la Tabla 23 a continuación. Las regiones de NPR1 que abarcan estos residuos críticos incluyen N34, W76, L82, V102 – A111, H131 – V134, y V374 – E378.

**Tabla 23. Residuos de epítopos críticos de Fab XX16 (no competitivo con ANP).**

| Residuo de epítopo crítico (aminoácido) | Residuo de epítopo crítico (número) | Explicación |
|---|---|---|
| N | 34 | enlace H con N56 (espinazo) de VH |
| L | 82 | Enlace H (cadena B) con T53 (cadena lateral) de VL |
| V | 102 | Empaque contra M103 (cadena lateral) de VH |
| D | 103 | Puente salino (cadena B) con R100 (cadena lateral) de VH |
| K | 105 | Enlace H (espinazo) con M103 (espinazo) e Y105 (espinazo) de VH |
| W | 106 | Empaque entre Y32 (cadena lateral) e Y101 (cadena lateral) de VH |
| E | 107 | Puente salino (cadena B) con R100 (cadena lateral) de VH |
| E | 107 | Enlace H (espinazo) con K54 (cadena lateral) de VH |
| N | 109 | Enlace H con E52 (cadena lateral), S53 (cadena lateral) y W33 (cadena lateral) de VH |
| W | 132 | Empaque contra M103 (cadena lateral) de VH |

| | | |
|---|---|---|
| R | 133 | Enlace H con S106 (cadena lateral) de VH |
| T | 375 | Empaque contra Y57 (cadena lateral) de VH |
| E | 378 | Puente salino con R93 (cadena lateral) de VL |

[0392] La estructura cristalina del complejo hNPR1 y Fab WW03 se utilizó para identificar el epítopo Fab WW03 en hNPR1. La superficie de interacción en hNPR1 por WW03 Fab se formó por varias secuencias continuas y discontinuas (es decir, no contiguas) como se detalla en la Tabla 24. Estos residuos forman el epítopo conformacional tridimensional reconocido por Fab WW03.

[0393] Los resultados del mapeo de epítopos de Fab WW03 (ANP no competitivo) se muestran en la Tabla 24. Los residuos de hNPR1 se numeran sobre la base de SEQ ID NO: 1 (P16066). Los residuos Fab se numeran en función de su secuencia de aminoácidos lineal. Los residuos de hNPR1 mostrados tienen por lo menos un átomo dentro de 5 Å de un átomo en el Fab WW03, para tener en cuenta las posibles interacciones mediadas por agua.

**Tabla 24. Mapeo de epítopos de Fab WW03.**

| Anticuerpo Fab WW03 | | | Antígeno (NPR1) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Aminoácido | Número | Cadena | Aminoácido | Número | Cadena |
| SER | 31 | H | TRP | 106 | A |
| TYR | 32 | H | TRP | 106 | A |
| | | | TRP | 106 | B |
| TRP | 33 | H | ASN | 109 | A |
| SER | 52 | H | HIS | 108 | A |
| | | | ASN | 109 | A |
| SER | 53 | H | TRP | 106 | A |
| | | | GLU | 107 | A |
| | | | ASN | 109 | A |
| ASP | 54 | H | THR | 36 | A |
| | | | ARG | 79 | A |
| SER | 56 | H | ASN | 34 | A |
| TYR | 57 | H | ASN | 109 | A |
| | | | PRO | 110 | A |
| | | | ALA | 111 | A |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | VAL | 374 | A |
| | | | THR | 375 | A |
| TYR | 59 | H | THR | 375 | A |
| ARG | 100 | H | ASP | 103 | B |
| | | | TRP | 106 | B |
| | | | GLU | 107 | B |
| TYR | 101 | H | VAL | 102 | A |
| | | | TRP | 106 | A |
| | | | VAL | 102 | B |
| | | | ASP | 103 | B |
| | | | TRP | 106 | B |
| | | | GLU | 107 | B |
| SER | 102 | H | LYS | 105 | A |
| | | | TRP | 106 | A |
| | | | ASN | 109 | A |
| MET | 103 | H | VAL | 102 | A |
| | | | LYS | 105 | A |
| | | | TRP | 106 | A |
| | | | TRP | 132 | A |
| | | | LEU | 99 | B |
| | | | VAL | 102 | B |
| | | | ASP | 103 | B |
| ILE | 104 | H | HIS | 131 | A |
| | | | TRP | 132 | A |
| | | | LEU | 99 | B |
| | | | ASP | 103 | B |
| TYR | 105 | H | LYS | 105 | A |
| | | | TRP | 132 | A |
| SER | 106 | H | LYS | 105 | A |
| | | | TRP | 132 | A |
| | | | ARG | 133 | A |
| TYR | 107 | H | LYS | 105 | A |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | ASN | 109 | A |
| | | | PRO | 110 | A |
| | | | ALA | 111 | A |
| | | | VAL | 134 | A |
| | | | THR | 375 | A |
| ASP | 113 | H | GLU | 107 | B |
| ARG | 18 | L | GLN | 336 | B |
| SER | 30 | L | ASN | 87 | B |
| | | | ALA | 88 | B |
| SER | 31 | L | SER | 84 | B |
| TYR | 32 | L | HIS | 131 | A |
| TYR | 49 | L | ASP | 103 | B |
| | | | GLU | 107 | B |
| | | | HIS | 108 | B |
| SER | 52 | L | LEU | 43 | B |
| | | | LEU | 82 | B |
| THR | 53 | L | VAL | 81 | B |
| | | | LEU | 82 | B |
| | | | GLY | 83 | B |
| | | | LEU | 104 | B |
| | | | HIS | 108 | B |
| LEU | 54 | L | ARG | 79 | B |
| | | | VAL | 81 | B |
| | | | HIS | 108 | B |
| GLN | 55 | L | GLU | 107 | B |
| | | | HIS | 108 | B |
| SER | 56 | L | GLU | 107 | B |
| | | | HIS | 108 | B |
| VAL | 58 | L | ARG | 79 | B |
| PRO | 59 | L | ARG | 79 | B |
| SER | 60 | L | ARG | 79 | B |
| GLY | 66 | L | THR | 44 | B |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| SER | 67 | L | THR | 44 | B |
| | | | GLU | 86 | B |
| | | | ASN | 87 | B |
| TYR | 92 | L | ARG | 133 | A |
| GLU | 93 | L | ARG | 133 | A |
| LYS | 94 | L | ASP | 376 | A |

[0394] Los residuos de epítopos críticos para la unión de Fab WW03 y NPR1, que se determinaron usando análisis estructural y datos de maduración de afinidad, incluyen los residuos que se muestran en la Tabla 25. Las regiones de NPR1 que abarcan estos residuos críticos incluyen R79, L82, L99 – A111, H131 – V134, y V374 – T375.

**Tabla 25. Residuos de epítopos críticos de Fab WW03 (no competitivo con ANP).**

| Residuo de epítopo crítico (aminoácido) | Residuo de epítopo crítico (número) | Explicación |
|---|---|---|
| R | 79 | Puente salino con D54 (cadena lateral) de VH; Enlace H (cadena B) con S60 (cadena lateral) de VL |
| L | 82 | Enlace H (espinazo) con T53 (cadena lateral) de VL |
| L | 99 | Empaque contra M103 (cadena lateral) e I104 (cadena lateral) de VH |
| V | 102 | Empaque contra M103 (cadena lateral) de VH |
| D | 103 | Puente salino con R100 (cadena lateral) de VH |
| K | 105 | Enlace H con M103 (espinazo) e Y105 (espinazo) de VH |
| W | 106 | Empaque entre Y32 (cadena lateral) e Y101 (cadena lateral) de VH; apilado (cadena B) contra Y101 (cadena lateral) de VH |
| N | 109 | Enlace H con S53 (cadena lateral) de VH |
| H | 131 | Enlace H con I104 (espinazo) de VH |
| W | 132 | Enlace H con M103 (cadena lateral) de VH |
| T | 375 | Enlace H con Y59 (cadena lateral) de VH; empaque contra Y57 (cadena lateral) de VH |

[0395] La estructura cristalina del complejo hNPR1 y Fab WW06 se usó para identificar el epítopo Fab WW06 en hNPR1. La superficie de interacción en hNPR1 por Fab WW06 se

formó mediante varias secuencias continuas y discontinuas (es decir, no contiguas) como se detalla en la Tabla 26. Estos residuos forman el epítopo conformacional tridimensional reconocido por Fab WW06

[0396] Los resultados del mapeo de epítopos del Fab WW06 (competitivo con ANP) se muestran en la Tabla 26. Los residuos de hNPR1 se numeran sobre la base de la SEQ ID NO: 1 (P16066). Los residuos Fab WW06 se numeran en función de su secuencia de aminoácidos lineal. Los residuos de hNPR1 mostrados tienen por lo menos un átomo dentro de 5 Å de un átomo en el Fab WW06, para tener en cuenta las posibles interacciones mediadas por agua.

**Tabla 26. Mapeo de epítopos de Fab WW06 (competitivo con ANP).**

| **Anticuerpo Fab WW06** | | | **Antígeno (NPR1)** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Aminoácido | Número | Cadena | Aminoácido | Número | Cadena |
| Y | 27 | H | R | 294 | B |
| | | H | G | 295 | B |
| S | 28 | H | R | 294 | B |
| | | H | G | 295 | B |
| | | H | D | 296 | B |
| S | 31 | H | R | 230 | A |
| | | H | D | 296 | B |
| Y | 32 | H | G | 295 | B |
| | | H | D | 296 | B |
| | | H | G | 297 | B |
| W | 33 | H | Y | 188 | A |
| | | H | E | 219 | A |
| R | 50 | H | F | 197 | A |
| | | H | E | 219 | A |
| D | 52 | H | Y | 188 | A |
| | | H | A | 221 | A |
| | | H | H | 227 | A |
| D | 54 | H | D | 224 | A |
| N | 55 | H | Y | 188 | A |
| | | H | P | 190 | A |
| | | H | A | 221 | A |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | H | D | 223 | A |
| Y | 57 | H | Y | 188 | A |
| | | H | R | 189 | A |
| | | H | P | 190 | A |
| | | H | G | 191 | A |
| | | H | D | 192 | A |
| | | H | E | 193 | A |
| | | H | E | 194 | A |
| | | H | F | 197 | A |
| T | 58 | H | E | 194 | A |
| R | 59 | H | E | 194 | A |
| | | H | F | 197 | A |
| | | H | E | 201 | A |
| Q | 65 | H | D | 94 | A |
| | | H | E | 194 | A |
| R | 98 | H | G | 295 | B |
| W | 99 | H | E | 219 | A |
| L | 100 | H | R | 230 | A |
| S | 101 | H | H | 217 | A |
| P | 102 | H | K | 238 | A |
| G | 103 | H | D | 216 | A |
| | | H | H | 217 | A |
| | | H | T | 234 | A |
| | | H | K | 238 | A |
| Y | 104 | H | L | 218 | A |
| | | H | E | 219 | A |
| | | H | F | 220 | A |
| | | H | H | 227 | A |
| | | H | R | 230 | A |
| | | H | L | 231 | A |
| | | H | T | 234 | A |
| | | H | K | 238 | A |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 105 | H | K | 238 | A |
| L | 106 | H | R | 233 | A |
| | | H | T | 234 | A |
| | | H | R | 237 | A |
| | | H | K | 238 | A |
| G | 107 | H | R | 237 | A |
| Q | 109 | H | G | 297 | B |
| Q | | H | V | 300 | B |
| I | 29 | L | R | 208 | A |
| G | 30 | L | R | 208 | A |
| A | 31 | L | F | 204 | A |
| | | L | R | 208 | A |
| G | 32 | L | R | 208 | A |
| Y | 33 | L | Y | 186 | A |
| | | L | E | 201 | A |
| | | L | F | 204 | A |
| | | L | H | 217 | A |
| Y | 93 | L | F | 197 | A |
| | | L | E | 201 | A |
| L | 95 | L | L | 144 | A |
| | | L | E | 201 | A |
| | | L | F | 204 | A |
| | | L | M | 205 | A |
| Q | 96 | L | L | 144 | A |
| | | L | G | 145 | A |
| | | L | V | 148 | A |
| | | L | M | 205 | A |
| S | 98 | L | F | 197 | A |
| | | L | F | 198 | A |
| | | L | E | 201 | A |
| R | 100 | L | E | 219 | A |

[0397] Los residuos de epítopos críticos para la unión de WW06 y NPR1, que se determinaron usando análisis estructural y datos de maduración para afinidad, incluyen

los residuos que se muestran en la Tabla 27. Las regiones de NPR1 que abarcan estos residuos críticos incluyen Y188 – F198, E201 – R208, V215 – K238, y R294 – G297.

**Tabla 27. Residuos de epítopos críticos de WW06 (competitivo con ANP).**

| Residuo de epítopo crítico (aminoácido) | Residuo de epítopo crítico (número) | Explicación |
|---|---|---|
| Y | 188 | Empaque contra W33 (cadena lateral) de VH |
| D | 192 | Enlace H con Y57 (cadena lateral) de VH |
| E | 194 | Puente salino con R59 (cadena lateral) de VH |
| F | 197 | Apilado contra R59 (cadena lateral) de VH |
| E | 201 | Enlace H con S98 (cadena lateral) de VL |
| R | 208 | Enlace H con G30 (espinazo) de VL |
| E | 219 | Puente salino con R50 (cadena lateral) de VH |
| G | 295 | Enlace H (espinazo, cadena B) con S28 (espinazo) de VH |

Ejemplo 17: Caracterización *in vivo* de ratón del efecto de WW06 en cGMP plasmático.

[0398] Se usó FabCys de WW06 en un estudio *in vivo* en ratones transgénicos hNPR1 para determinar el efecto de este anticuerpo sobre los niveles de cGMP plasmáticos *in vivo*.

[0399] Para el análisis de muestras de cGMP plasmáticas, se adoptó el método de detección LC–MS/MS usando $^{15}N_2$, $^{13}C$ cGMP como patrón interno, de Oeckl y Ferger, Journal of Neuroscience Methods 203 (2012) 338–343; y Zhang et al., J. Chromatogr. B: Analyt Technol Biomed Life Sci 2009; 877: 513–20; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia para este propósito).

[0400] La concentración de cGMP en plasma en ratones hNPR1 Tg a los que se les administró por vía intravenosa el Fab WW06 aumentó a los 5 minutos, y la señal volvió al inicio en 3 h. Como se esperaba y de manera consistente con los datos mostrados en las Figuras 26 y 27, el $T_{1/2}$ del anticuerpo FabCys fue <30 min. Cada valor mostrado es el

promedio de tres puntos recogidos de tres animales individuales. Los datos de respuesta a la dosis se muestran en la Figura 26, y los datos PK se muestran en la Figura 27.

Ejemplo 18: Efecto de XX16 sobre el peso cardíaco y NT–proBNP en ratones ANP KO y WT.

[0401] XX16 se usó en un estudio *in vivo* para determinar su efecto sobre el peso cardíaco y los niveles de NT–proBNP en ratones de noqueo ANP (KO) y de tipo salvaje (WT).

[0402] Los ratones de noqueo ANP son hipertensos, y tienen hipertrofia cardíaca (relación HW/BW aumentada). NT–proBNP es un biomarcador de disfunción cardíaca. XX16 se administró a 0,3 o 3 mg/kg por vía subcutánea una vez cada dos semanas durante cuatro semanas, a ratones de noqueo ANP y de tipo salvaje.

[0403] Los resultados se muestran en la Figura 28. A las dos semanas después del segundo tratamiento, XX16 redujo de forma dependiente de la dosis la relación peso cardíaco/peso corporal y NT–proBNP, tanto en ratones de tipo salvaje como de noqueo ANP KO en comparación con animales tratados con vehículo.

Ejemplo 19: Efecto agudo de XX16 sobre la tensión arterial y el caudal urinario en ratas hipertensas.

[0404] Se usó XX16 para determinar su efecto sobre la tensión arterial y el caudal urinario en ratas hipertensas (propensas a sufrir un accidente cerebrovascular de rata hipertensiva espontáneo, SHRsp). Se administraron a los animales 0,3 mg/kg XX16, 1 mg/kg XX16, o un control de vehículo por vía intravenosa (una vez). La tensión arterial se midió usando un catéter de arteria femoral. Las mediciones se tomaron tres horas después de la administración intravenosa, y los resultados se muestran en la Figura 29.

[0405] El tratamiento intravenoso con XX16 normalizó la media de tensión arterial y aumentó el flujo urinario en forma aguda en ratas hipertensas (SHRsp), en comparación con los animales tratados con vehículo.

Ejemplo 20: Efectos crónicos de XX16 sobre la tensión arterial y cGMP en plasma en ratas Wistar–Han.

[0406] Se evaluaron los efectos hemodinámicos crónicos de XX16 en ratas normales implantadas por telemetría. XX16 (en dosis de 0,1, 0,3, 1, 3, 10 y 30 mg/kg) se administró por vía subcutánea una vez. Los resultados se muestran en la Figura 30. La administración subcutánea de XX16 disminuyó la media de tensión arterial (MAP, conforme a sus siglas en inglés) en todos los grupos, excepto en el grupo de 0,1 mg/kg. Hubo un piso (alrededor de 95 mmHg) para la reducción de MAP. Se observó un efecto

dependiente de la dosis para el tiempo de retorno a la MAP inicial; este efecto fue mayor de 70 días para el grupo de tratamiento de 30 mg/kg. La concentración de cGMP en plasma también tuvo un techo de alrededor de 90 nmol/L, después de lo cual el cGMP en plasma se redujo gradualmente hacia el nivel inicial. Este efecto es muy similar a la respuesta de la tensión arterial.

Ejemplo 21: Comparación de los anticuerpos anti–NPR1 existentes con los anticuerpos de la solicitud.

[0407] El anticuerpo WW03 se comparó con el anticuerpo 5591–IgG de la Solicitud PCT Nro. WO2010/065293A1 en términos de la capacidad de ambos anticuerpos para producir cGMP en células humanas que expresan hNPR1 o células de rata que expresan rNPR1 (ambas en presencia o ausencia de 0,075 nM de ANP humano o de rata, respectivamente). El anticuerpo WW03 mostró una potenciación superior en ausencia de ANP en ambas líneas celulares. Además, el anticuerpo WW03 demostró una potenciación superior en células de rata que expresan rNPR1 (tanto en presencia como en ausencia de ANP).

[0408] En resumen, los anticuerpos anteriores (por ejemplo, los del documento WO2010/065293, que incluyen 5591–IgG) no muestran actividad *in vivo* (por ejemplo, a través del análisis de activación usando ensayos de cGMP). En contraste, los anticuerpos de la presente solicitud demostraron actividad *in vivo* tanto en ratones como en ratas. Además, se ha demostrado que la unión de epítopo de los anticuerpos descriptos en el presente documento es diferente de los anticuerpos del documento WO2010/065293 usando datos de estructura cristalina. La actividad, la reactividad cruzada y los datos cristalográficos descriptos en este documento demuestran los efectos diferentes y superiores de los anticuerpos descriptos en esta solicitud en comparación con los anticuerpos anteriores.